



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO FARMÁCIA GENERALISTA**

LÍDIA MAGDA RÊGO LIMA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES USUÁRIOS DE
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).**

**CAMPINA GRANDE – PB
2012**

LÍDIA MAGDA RÊGO LIMA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES USUÁRIOS DE
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação Farmácia Generalista da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof. (a) Dr. (a): Sayonara Maria Lia Fook

CAMPINA GRANDE – PB
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

L732p

Lima, Lídia Magda Rêgo.

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes usuários de fenobarbital como anticonvulsivante no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) / Lídia Magda Rêgo Lima. – 2012.
39 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Prof. Dra. Sayonara Maria Lia Fook, Departamento de Farmácia.”

1. fenobarbital. 2. Anticonvulsivante. 3. Epilepsia. I.
Título.

21. ed. CDD 615

LÍDIA MAGDA RÊGO LIMA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES USUÁRIOS DE
FENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação Farmácia Generalista da
Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento
à exigência para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Aprovada em 22/11/2012.

Sayonara maria Lia Fook.

Profª Drª Sayonara Maria Lia Fook / UEPB
Orientadora

Saulo Rios Mariz

Prof. Dr. Saulo Rios Mariz / UFCG
Examinador

Nícia Stellita da Cruz Soares

Profª Msc. Nícia Stellita da Cruz Soares / UEPB
Examinadora

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES USUÁRIOS DE ENOBARBITAL COMO ANTICONVULSIVANTE NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO (HUAC).

LIMA, Lídia Magda Rêgo¹

RESUMO

O fenobarbital continua sendo muito utilizado na prevenção de crises convulsivas, pelo largo espectro de ação com efetividade similar à de outros fármacos anticonvulsivantes, além do baixo custo. Todavia, muitos especialistas e autores criticam tal uso pelas suas limitações terapêuticas para alguns tipos de crises e pelo alto risco de efeitos adversos graves, uma vez que esta droga possui margem terapêutica relativamente estreita. A monitorização terapêutica, portanto, pode ser um procedimento útil na condução de usuários deste medicamento. O presente trabalho objetivou caracterizar o perfil dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), que usam fenobarbital como anticonvulsivante, a fim de subsidiar futuras ações de monitorização terapêutica. Foram entrevistados 50 pacientes, no período de 2011 a 2012, mediante preenchimento de um questionário padronizado. A maioria dos pacientes avaliados já usa a medicação por muito tempo (7 anos em média). Mais da metade (74%) está sob monoterapia, e 59,5% dos pacientes sob esta conduta possuem suas crises controladas. Entre os pacientes em politerapia (26%) o índice de controle das crises é de 23,07%, o que leva a reconhecer que a monoterapia está sendo mais eficaz no tratamento. A principal associação foi com a carbamazepina (61,53%). A maioria relatou algum tipo de efeito adverso relacionado ao uso da droga, destacando-se a sedação e a tontura, presentes em 34% dos pacientes. Acredita-se que o presente estudo, ao abordar o tema do uso racional do fenobarbital, traz uma colaboração de grande valia para embasar futuras ações educativas destinadas à orientação dos usuários deste medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: Fenobarbital. Anticonvulsivante. Epilepsia. Monitoramento de medicamentos.

¹ Graduanda do Curso de Farmácia Generalista/ Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) / lilirego@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica, podendo ser progressiva em relação a distúrbios cognitivos, frequência e gravidade dos eventos críticos. Essa enfermidade é caracterizada por crises epiléticas recorrentes, sendo considerada uma das doenças neurológicas mais frequentes. Sua incidência varia de acordo com idade, gênero, raça, tipo de síndrome epilética e condições socioeconômicas (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011).

Estima-se que 0,5 a 1,0% da população mundial apresenta epilepsia ativa e cerca de 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes (BRASIL, 2010).

O tratamento medicamentoso é considerado o principal recurso terapêutico para a maioria dos casos de epilepsia. Mesmo tendo importância fundamental no tratamento dessa enfermidade e, mais especificamente, no controle das convulsões, as drogas antiepiléticas apresentam frequentes efeitos indesejáveis (MOREIRA, 2004).

O Tratamento da epilepsia tem como objetivo propiciar uma qualidade de vida melhor possível para o paciente, através de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos. Três critérios são importantes para decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento (BRASIL, 2010).

No Brasil, recentemente o Ministério da Saúde lançou um guia com recomendações oficiais para a farmacoterapia anticonvulsivante (Portaria SAS/MS nº 492, de 23 de setembro de 2010). Essas recomendações são parte do documento nominado Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O guia foi elaborado a partir de outros guias oficiais de recomendações (*guidelines*) para o tratamento da epilepsia: o da Academia Americana de Neurologia (AAN), o do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), do Reino Unido, o *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e a revisão sistemática da *The International League Against Epilepsy* (ILAE) (BRAGATTI et al., 2010).

Neste protocolo (PCDT) o fenobarbital deixa, na maioria dos casos, de ser a droga de eleição, no entanto, fica claro que o mesmo possui largo espectro de ação com efetividade similar à de outros fármacos anticonvulsivantes. Sua indicação terapêutica é expressa no protocolo para o tratamento de crises focais ou generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos. Além disso, o guia indica que esta droga deve ser usada com dose

inicial de 50 mg/dia, sendo acrescidos 50 mg/dia/semana até atingir-se o controle da crise, respeitando o limite de 300 mg/dia (BRAGATTI et al, 2010).

A seleção do fármaco para o tratamento das crises epiléticas deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes.

Recomenda-se a troca de medicamentos quando o paciente apresenta intolerância à primeira monoterapia em doses adequadas, falha no controle das crises ou exacerbação destas. Para se iniciar um tratamento com associações de medicamentos o paciente deve apresentar controle inadequado de crises com duas tentativas de monoterapias sequenciais ou ser um paciente de alto risco para agravamento de crises, definido por epilepsias generalizadas sintomáticas, quando em uso de anticonvulsivante de espectro estreito (BRASIL, 2010).

No que diz respeito à medicação anticonvulsivante, o fenobarbital, apesar de não ser a primeira escolha para o tratamento de epilepsia, é um dos medicamentos mais consumidos no controle das convulsões epiléticas até nossos dias, pelo seu baixo custo, alta disponibilidade e pela facilidade de uso (MOREIRA, 2004). Também é muito prescrito por apresentar eficácia equivalente à da fenitoína no tratamento em monoterapia, tanto nas crises focais, quanto nas generalizadas (BRASIL, 2010). É usado, principalmente, em casos de crises tônico-clônicas generalizadas e em crises parciais simples (PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007), apresentando como principal efeito indesejado a sedação.

Segundo Jallon (1996 apud MOREIRA, 2004, p.117)

A evolução clínica da epilepsia, em países em via de desenvolvimento, é particularmente interessante do ponto de vista epidemiológico; diante da hipótese, em tais países, menos de 15% dos pacientes com epilepsia têm acesso à terapia antiepilética e, quando têm, a terapia medicamentosa é baseada no fenobarbital; outras medicações antiepiléticas (fenitoína, carbamazepina ou ácido valpróico) são muito pouco utilizadas nesses países por motivos econômicos.

No controle farmacoterápico das crises convulsivas epiléticas, a escolha do anticonvulsivante é determinada pelo tipo de crise que o paciente apresenta, uma vez que, os

ensaios clínicos avaliam a eficácia dessas drogas com base no tipo de crise convulsiva apresentada (MACNAMARA, 2007).

Os fármacos utilizados atualmente para o controle da epilepsia não são, na sua maioria, eficazes no controle da crise convulsiva em parte do pacientes, como também, frequentemente, causam efeitos indesejados. Com isso, durante a escolha do tratamento adequado o médico deve optar por um ou mais fármacos que apresentem o melhor controle das convulsões e níveis aceitáveis de efeitos indesejados. O sucesso do tratamento varia de acordo com o tipo de convulsão, a sua causa, adesão ao tratamento e acompanhamento adequado (MACNAMARA, 2007).

O principal obstáculo ao uso do fenobarbital são seus efeitos adversos sobre as funções cognitivas e o comportamento, como fadiga e desatenção, percebida mais frequentemente em crianças com comportamentos hipercinéticos e agressivos. Alterações do humor, memória e aprendizado são extensivos também aos pacientes idosos, fatores esses que dificultam a aceitação e continuidade do tratamento (MOREIRA, 2004).

Em virtude da maturação biológica, a farmacocinética do fenobarbital em neonatos é diferente da observada em populações pediátricas e adultas. Isso porque na primeira faixa etária a absorção gastrointestinal mostra-se irregular e a ligação às proteínas plasmáticas pode estar diminuída, particularmente em prematuros. Em relação aos adultos, a meia-vida de eliminação é prolongada por causa da imaturidade de enzimas metabolizadoras e mecanismos de excreção renal, requerendo uma dosagem mais baixa por quilograma de peso corporal para alcançar a concentração desejada (PERUCCA, 1995 apud PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007, p. 128). Com isso, o fenobarbital apresenta meia vida de dois a seis dias no adulto, mais longa nos recém-nascidos e mais curta e variável nas crianças.

Com a variação farmacocinética desse fármaco tornando a individualização da dosagem difícil e por possuir a margem terapêutica relativamente estreita (15 a 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) a monitorização terapêutica do fenobarbital torna-se especialmente útil (PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007).

O procedimento ideal para a determinação de anticonvulsivantes em líquidos biológicos é, certamente, o que possibilite rápida, simples, econômica e simultânea quantificação das drogas mais comumente empregadas, principalmente quando da ocorrência de associações terapêuticas. Das metodologias mais frequentemente utilizadas para a dosagem de anticonvulsivantes no soro, destacam-se as que se baseiam na técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE/HPLC) devido à simplicidade do preparo da amostra, baixo custo operacional quando comparada com as outras técnicas, e possibilidade de quantificação

simultânea de várias drogas e alguns metabólitos. Além de apresentar outras vantagens como alta resolução e rapidez nos resultados (ANDRIOLO; GERMEK; PEREIRA, 1984).

O conhecimento do perfil socioeconômico e clínico dos pacientes com epilepsia objetivando subsidiar futuras ações de controle terapêutico ou monitorização clínico-laboratorial de fármacos se constitui como um capítulo importante da farmacologia clínica e da toxicologia analítica, tendo a sua importância exacerbada em casos de fármacos, como o objeto dessa pesquisa (fenobarbital), que possuem uma faixa terapêutica estreita, ou seja, a concentração sanguínea mínima eficaz (abaixo da qual o fármaco não produz mais efeito terapêutico) é relativamente próxima da concentração tóxica, concentração na qual o risco de intoxicação pelo medicamento usado é iminente (McNAMARA, 2006; MACHADO, 2008; SANTOS, 2008).

Nesse contexto, a presente pesquisa objetivou elaborar o perfil socioeconômico e clínico de pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), em Campina Grande, que tenham diagnóstico de epilepsia e que estejam sendo tratados com o fenobarbital para controle e prevenção das crises convulsivas. Entende-se que tal iniciativa poderá subsidiar a realização de futuras análises de monitorização terapêutica a fim de verificar se usuários prolongados de fenobarbital como anticonvulsivante apresentam concentrações sanguíneas desse fármaco que estejam dentro da faixa terapêutica e, principalmente, correlacionar os níveis séricos das drogas com a clínica dos pacientes.

Fica evidente, então, que os desdobramentos desse estudo certamente irão redundar em sugestões ao médico prescritor, para que o mesmo proceda a reajustes posológicos que venham a melhorar o uso do fenobarbital, aumentar a chance de sucesso na farmacoterapia anticonvulsivante e, sobretudo, colaborar com a qualidade de vida de uma parcela significativa da população de Campina Grande.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES SOBRE A EPILEPSIA

A epilepsia é uma afecção neurológica que acomete de 0,5 a 1,0% da população mundial (BANERJEE; HAUSER, 2008). Sua fisiopatologia consiste em alterações da atividade elétrica neural, que são crônicas, recorrentes e paroxísticas, cuja fase aguda (crise epiléptica) caracteriza-se principalmente por convulsões, ou seja, atividade hipsincrônica e

repetitiva de grupos neurais do córtex e estruturas subcorticais. Essas convulsões não possuem regularidade temporal, se constituindo como descargas elétricas episódicas de impulsos de alta frequência por grupos de neurônios cerebrais. Tudo em decorrência de uma descarga primária que consegue se propagar para outras regiões cerebrais (MACNAMARA, 2006; RANG et al., 2012).

Existem duas categorias etiológicas básicas para o possível desenvolvimento da epilepsia, o distúrbio epileptogênico específico e fatores precipitantes. Os distúrbios epileptogênicos específicos podem ser lesões como trauma, infecção, neoplasia, malformação vascular, malformações congênitas e anormalidades genéticas. Nos países em desenvolvimento, infecções endêmicas apresentam-se como principais fatores de risco. Fatores como o consumo de álcool, febre e privação de sono podem precipitar crises ocasionais em muitas pessoas com epilepsia ou causar crises reativas em indivíduos sem epilepsia. (Calvano et al, 2010).

Na classificação dessa enfermidade existem pelo menos duas possibilidades. Inicialmente, podemos compreendê-la quanto à sua origem. A epilepsia primária é aquela em que não existe alteração anatômica no tecido sendo o problema, uma suscetibilidade herdada. Já a epilepsia secundária é aquela que decorre de danos cerebrais por traumas, infecções ou tumores. Convém lembrar que, em alguns casos, a causa não é reconhecível. No que se refere à natureza e distribuição da descarga, as crises convulsivas podem ser do tipo parcial (local ou focal) e generalizada. A parcial começa e, geralmente, permanece localizada em termos de região cerebral; a generalizada é aquela que se propaga para todo o cérebro. Ambas podem ser simples, quando não há bloqueio da consciência e complexas quando tal bloqueio é observado. Cabe ainda citar o estado do mal epilético, caracterizado por crises epiléticas ininterruptas, consistindo em uma emergência neurológica. As crises convulsivas generalizadas podem ser tônico-clônicas, conhecidas como “grande mal” ou as crises de ausência, conhecidas com “pequeno mal” (BRASIL, 2010).

Durante a infância, situações relativamente benignas, como a epilepsia rolândica benigna da infância e as convulsões febris simples, podem ocorrer. Na epilepsia rolândica benigna, as crises caracterizam-se por sintomas motores ou sensoriais faciais unilaterais, manifestações orofaríngeas, paralisia da fala e hipersalivação. É mais comum em meninos e geralmente tem início na pré-adolescência. As convulsões febris devem-se a uma suscetibilidade aumentada a crises epiléticas, são idade-dependente (6 meses - 5 anos) e geneticamente determinadas. As crises são precipitadas por febre, sem evidência de infecção do sistema nervoso central (SNC) ou outra causa (BRASIL, 2010).

Como o fenobarbital é usado principalmente na prevenção das crises parciais simples e tônico-clônicas, vale caracterizá-las melhor (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

Nas crises parciais simples os sintomas variam em função da localização da atividade anormal no cérebro: movimento repetitivo involuntário (córtex motor), parestesias (córtex sensorial), luzes piscando (córtex visual). Ocorre em três etapas: a iniciação em nível celular, através de um aumento da atividade elétrica; a sincronização dos neurônios circundantes e a propagação para regiões adjacentes do cérebro. As convulsões são iniciadas por uma súbita despolarização dentro de um grupo de neurônios (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

Nas crises tônico-clônicas observa-se, na fase inicial, forte contração muscular com espasmo rígido e, possivelmente, grito involuntário, parada respiratória, defecação, micção, salivação, face congesta e cianótica. Esse primeiro momento possui duração aproximada de 1 minuto. Seguem-se violentos abalos síncronos por um período de 2 a 4 minutos. Observa-se ainda inconsciência por alguns minutos. Durante a convulsão podem ocorrer traumas. Na fase de recuperação não são raros mal-estar geral e confusão mental. O eletroencefalograma apresenta alta atividade na fase tônica e intermitência na fase clônica (LARINI, 2008; MAcNAMARA, 2007; QUINTANS-JÚNIOR; MELLO, 2006; RANG et al., 2012).

A fase tônica da convulsão tônico-clônica é iniciada por uma súbita perda da inibição circundante mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). A perda da inibição resulta em uma rápida salva de potenciais de ação que se manifesta clinicamente como contração tônica dos músculos. À medida que a inervação GABAérgica é restaurada, começa a oscilar ritmicamente com o componente excitatório. A oscilação dos componentes excitatório e inibitório manifesta-se clinicamente na forma de movimentos clônicos (GRIFFIN; LOWENSTEIN, 2009).

A epileptogênese atualmente ainda é pouco compreendida. Sabe-se que decorre de vários distúrbios celulares resultando em facilitação da transmissão excitatória ou redução da transmissão inibitória. Cerca de um terço das epilepsias possuem um componente hereditário, principalmente caracterizado por alterações em genes codificantes de canais de sódio e/ou de potássio voltagem dependentes ou, ainda, em receptores gabaérgicos subtipo A (GABA_A) e em receptores nicotínicos de acetilcolina (LANDRY; GIES, 2003; RANG et al., 2012).

2.2 A FARMACOTERAPIA ANTICONVULSIVANTE

Existem várias opções farmacológicas anticonvulsivantes. Desde o brometo de potássio, sintetizado em 1857 e que representou o marco zero nessa terapia, tendo hoje apenas

um valor histórico, até os anticonvulsivantes mais modernos como a lamotrigina e a vigabatrina, passando por fármacos clássicos como o fenobarbital e a fenitoína (QUINTANS-JÚNIOR; MELLO, 2006; RANG et al., 2012).

De um modo geral, os medicamentos anticonvulsivantes podem ser divididos conforme o seu mecanismo de ação.

Existem os que potencializam a neurotransmissão inibitória do GABA, como por exemplo, o fenobarbital, alguns benzodiazepínicos, vigabatrina e tiagabina. Entre os que bloqueiam canais de sódio destacam-se: fenitoína, carbamazepina, valproato e lamotrigina. Os anticonvulsivantes bloqueadores de canais de cálcio são, principalmente, etossuximida e gabapentina.

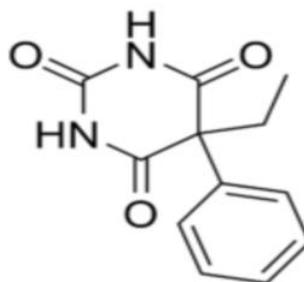
Ainda cabe mencionar que existem fármacos úteis clinicamente cujo mecanismo de ação ainda é incerto, como o felbamato, e outros com múltiplos mecanismos, como o topiramato, que é tanto bloqueador de canal de sódio, quanto gabaérgico e bloqueador de receptores glutamatérgicos. O desafio atual para o desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes é, basicamente, obter drogas que tenham maior potência farmacológica com menor toxicidade e maior seletividade para os diferentes tipos de crise (ARANDAS; SENA, 2010; LARINI, 2008; MACNAMARA, 2007; RANG et al., 2012;).

Entre todos esses medicamentos, o fenobarbital destaca-se não somente pelo seu lugar na história da farmacoterapia anticonvulsivante, como também pelo fato de que, ainda hoje, continua sendo muito usado para o controle de crises convulsivas, principalmente pelo seu baixo custo. Todavia, muitos especialistas e autores criticam tal uso pelas suas limitações terapêuticas para alguns tipos de crises e pelo alto risco de efeitos adversos graves como sedação, anemia megaloblástica, osteomalácia e hipersensibilidade leve, além de risco de tolerância metabólica e farmacodependência. Em altas doses, são frequentes os relatos de depressão cardiorespiratória e coma (ARANDAS; SENA, 2010; Brasil, 2010; LARINI, 2008; MACNAMARA, 2007; QUINTANS-JÚNIOR; MELLO, 2006; RANG et al, 2012).

O fenobarbital foi o primeiro agente orgânico sintetizado que se reconheceu como dotado de atividade anticonvulsivante. (MACNAMARA, 2007). Foi desenvolvido por Bayer nos primeiros anos do século XX como barbitúrico hipnótico, não sendo eficaz para este uso. Hauptmann, residente de psiquiatria, administrou fenobarbital em pacientes internados em um hospital psiquiátrico alemão em 1911, após ter contabilizado as crises epiléticas sofridas por eles. Após administrar o fenobarbital como droga hipnótica e sedativa, ele contou o número de crises dos pacientes, demonstrando de maneira clara o efeito anticonvulsivante da medicação (GUERREIRO, 2006).

O Fenobarbital (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico) é obtido a partir do ácido barbitúrico pela substituição do hidrogênio do carbono da posição 5 por um radical fenila, radical este responsável pela atividade anticonvulsivante máxima. O Fenobarbital é comercializado, principalmente, com o nome de **Gardenal®**. Pode ser também encontrado no mercado com o nome de Hysteps®, Kaneuron®, Lethyl®, Lepinal®, entre outros. A denominação varia de acordo com o laboratório que o produz (MACNAMARA, 2007).

Figura 1. Formula estrutural do fenobarbital.



O fenobarbital é bem absorvido pela via oral, com aproximadamente 50% de ligação à albumina. Sua meia-vida de eliminação varia de dois a seis dias no adulto, sendo mais longa nos recém-nascidos, e mais curta e variável nas crianças (VARONA et al., 2001 apud PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007, p. 127). A alcalinização urinária aumenta significativamente sua eliminação pela via renal. A faixa de concentração terapêuticamente efetiva desse fármaco encontra-se entre 15 a 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Por ser um forte indutor enzimático pode gerar tolerância metabólica e interação medicamentosa com outros fármacos também biotransformados pelo citocromo P450, como a fenitoína.

O fenobarbital estimula a transmissão gabaérgica (agonista em receptores GABA_A), resultando em aumento da permeabilidade celular ao cloro e diminuição da resposta de canais de cálcio voltagem-dependentes. Além disso, possui ação inibitória sobre os efeitos despolarizantes do glutamato, principalmente em receptores amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (ARANDAS e SENA, 2010; LARINI, 2008; MACHADO, 2008; MACNAMARA, 2006; QUINTANS-JÚNIOR; MELLO, 2006; RANG et al, 2012; BRASIL, 2010).

Ao ser administrada uma dose que gere concentração sanguínea do fármaco acima da faixa terapêutica, vindo a ocorrer no uso terapêutico, na automedicação, ou ainda de forma acidental ou intencional, o quadro clínico varia conforme a intensidade da dose, sendo caracterizado por depressão respiratória, coma e hipotensão. A dose letal varia de acordo com numerosos fatores e se álcool ou outros agentes depressores do Sistema Nervoso Central

(SNC) também estiverem presentes. Na intoxicação aguda a principal ameaça é o colapso circulatório. O paciente é internado com hipotensão grave ou choque e com grave desidratação (MACNAMARA, 2007).

Além de ser usado nas crises tônico-clônicas e parciais, o fenobarbital também pode ser usado para o tratamento de crises convulsivas do período neonatal e em crianças, sendo um dos fármacos de eleição no tratamento do *status epilepticus* e das convulsões febris. (PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007). Também pode ser usado como agente sedativo hipnótico, tendo esse uso diminuído devido a falta de especificidade de efeitos no SNC e por ter índice terapêutico menor que outros hipnóticos (MACNAMARA, 2007).

O fenobarbital é indutor das enzimas da uridina difosfato glicuronosil transferase (UGT), das subfamílias CYP2C e 3A do citocromo P450, com isso, os fármacos biotransformados por estas enzimas podem ser mais rapidamente degradados quando administrados concomitantemente com o fenobarbital, como o anticonvulsivante fenitoína (inibição competitiva do metabolismo) e os contraceptivos orais. O fenobarbital não deve ser administrado junto com o ácido valpróico, pois a sua concentração plasmática pode ser aumentada em até 40%, devido a inibição da enzima CYP2C9 pelo citado ácido (MACNAMARA, 2007).

2.3 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

A monitorização de drogas terapêuticas tem se constituído, nos últimos anos, como um importante instrumento para a racionalização do uso de medicamentos e otimização de resultados farmacoterápicos, principalmente em casos de pacientes portadores de enfermidades crônicas, como a epilepsia, e que precisam usar determinado medicamento por longo período de tempo e, até mesmo, por toda a vida.

Tal procedimento não se resume a aplicar métodos químico-analíticos para determinação laboratorial quantitativa dos níveis de determinado fármaco no sangue, ou em outras amostras biológicas, de um dado paciente que o usa, mas, principalmente, associar tal dosagem aos sinais e sintomas observados a fim de correlacionar os teores corporais da substância bioativa com os efeitos (terapêuticos ou tóxicos) que estejam sendo observados no usuário, ao longo da farmacoterapia. Isso permite ao responsável pela prescrição medicamentosa reajustar o esquema posológico adotado sem que, para tanto, seja necessário o sofrimento clínico do paciente, ou seja, agravamento da doença (em razão da falta ou diminuição do fármaco no organismo), ou ainda, em sentido oposto, observação de um quadro

clínico de intoxicação medicamentosa decorrente do excesso da droga no paciente (SANTOS, 2008).

O procedimento de monitorização terapêutica de fármacos fundamenta-se no fato de que a resposta terapêutica se correlaciona e depende da concentração do fármaco na corrente sanguínea do usuário, e não da dose administrada ao mesmo, visto que o uso de doses regulares em intervalos periódicos não significa necessariamente que existirão níveis constantes em todos os pacientes, devido às diferenças individuais de absorção, metabolismo, excreção e biodisponibilidade para o fármaco administrado, influenciando o efeito terapêutico final. Além disso, a faixa terapêutica de alguns medicamentos, como o fenobarbital, possui frágil distanciamento da faixa tóxica, facilitando o surgimento de complicações no quadro de saúde do paciente devido à intoxicação, de maneira a tornar necessária a monitorização desses fármacos na corrente sanguínea a fim de prevenir a intoxicação e garantir os efeitos farmacológicos (OLIVEIRA et al., 2004).

A monitorização terapêutica de fármacos, pois, propicia segurança à terapêutica medicamentosa (PEREZ, 2002 apud OLIVEIRA et al., 2004, p.2).

O interesse na monitorização terapêutica do fenobarbital, como procedimento de rotina, justifica-se pelo fato do fenobarbital apresentar margem terapêutica relativamente estreita (o que facilita a ocorrência de intoxicações), pela possibilidade de precipitar crise de *status epilepticus*, caso ocorra interrupção brusca na sua dosagem, pela variabilidade interindividual no que diz respeito à velocidade de metabolismo e clearance e, principalmente, por ser comumente administrado em regime de politerapia, uma vez que a combinação entre fármacos representa o maior problema na conduta terapêutica (PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007).

Entre os estudos de validação analítica que já foram publicados na literatura especializada, o principal método usado para a monitorização terapêutica do fenobarbital é aquele que utiliza a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE ou HPLC), como na pesquisa publicada por Patil e Bodhankar (2005) em cujo estudo baseia-se o trabalho aqui realizado.

É sabido que as condições laboratoriais variam de um local para o outro. Em razão disso, ao implantar-se um método validado, deve-se proceder à avaliação dos parâmetros de confiança do procedimento analítico que se propõe a empregar com determinada finalidade. Isso para otimizar, ou seja, para encontrar as condições ideais de execução da metodologia proposta. Portanto, a otimização de um procedimento analítico no Laboratório Multidisciplinar (CCBS/UFCG) usando o método de Patil e Bodhankar (2005) para avaliação

dos níveis de fenobarbital em sangue de pacientes epiléticos usuários dessa droga, demanda pesquisa científica para avaliação dos parâmetros de qualidade de um método analítico (exatidão, repetibilidade e reprodutibilidade) (INMETRO, 1995; CHASIN et al, 19998; MARIZ;SILVA, 2003).

3 REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada é composta por pacientes voluntários do setor de neurologia do HUAC, que apresentam ou apresentaram quadro de crises convulsivas e que estavam em uso, sob prescrição médica, de fenobarbital, como anticonvulsivante, por mais de um mês. A recomendação de já estar usando o fármaco por mais de um mês advém do fato de que um esquema farmacoterápico com o fenobarbital como anticonvulsivante leva cerca de 10 dias para atingir a faixa terapêutica e de 14 a 21 dias para atingir o estado de equilíbrio (VARONA et al., 2001 apud PASTORE; OFUCHI; NISHIYAMA, 2007, p 127). Foram excluídas mulheres sabidamente grávidas e pacientes que suspenderam o uso da droga em questão.

3.2 OBTENÇÃO DOS DADOS

Obteve-se os dados dos pacientes atendidos no HUAC no período de outubro de 2011 a Setembro de 2012, através de um estudo retrospectivo das fichas de atendimento. Em seguida foram selecionados os pacientes que atendiam as necessidades de inclusão no estudo. Realizada esta catalogação, os pacientes foram contatados e convidados para, após a assinatura do TCLE (apêndice II), participar de uma entrevista na qual era realizado o preenchimento de um questionário padronizado de coleta de dados sociais e clínicos (apêndice I). Os dados levantados foram: nome, endereço, telefone, idade, gênero, peso, altura, escolaridade, escolaridade da mãe, renda mensal familiar, idade do diagnóstico de epilepsia, idade da primeira crise convulsiva, patologias associadas, data da última crise convulsiva, frequência das crises convulsivas, local de seguimento clínico atual, data da última consulta com neurologista, data da última consulta no HUAC, data ou idade do início do uso de fenobarbital, posologia inicial, posologia atual, data da última alteração posológica, uso de fármacos associados, uso de drogas, qualidade do sono e eventos adversos.

3.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

O presente estudo se caracteriza como descritivo analítico, transversal e documental.

3.4 MÉTODOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA.

As análises estatísticas para o perfil epidemiológico dos pacientes que usam fenobarbital é descritiva e os resultados foram analisados usando o Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 17.0.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Ciente da importância do cumprimento integral das exigências contidas na Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do Hospital Universitário Alcides Carneiro, através do processo nº 20110508 (Anexo I). Todos os voluntários da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Apêndice II).

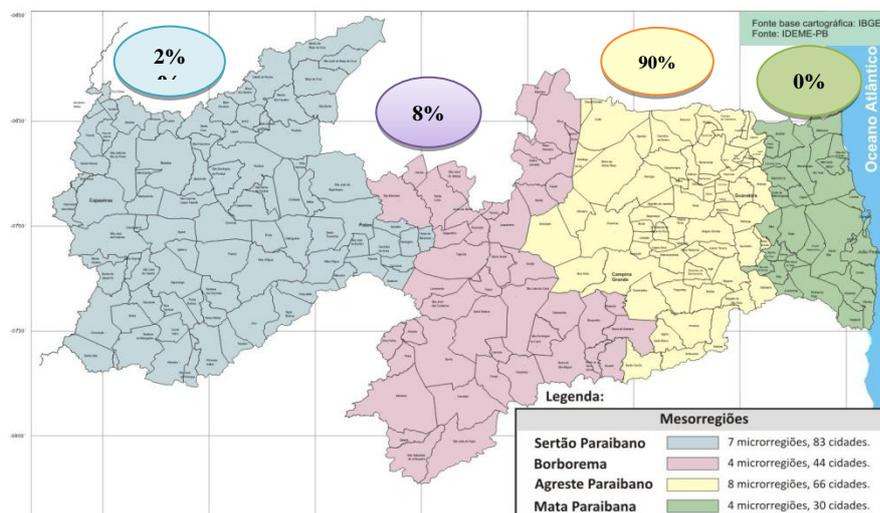
4 DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

No intuito de construir o perfil dos pacientes a serem submetidos à monitorização terapêutica dos níveis séricos de fenobarbital e, por conseguinte, viabilizar as correlações clínico-laboratoriais posteriores às referidas dosagens, foi realizado este estudo retrospectivo, entrevistando-se 50 pacientes usuários crônicos de fenobarbital. O perfil dessa amostra é apresentado a seguir.

A distribuição territorial da origem destes pacientes foi diversa, o que pode ter representado um importante fator limitante da aceitação do convite para realização da entrevista. Foi observado que pouco mais da metade eram moradores de algum bairro de Campina Grande, 54% (27) dos pacientes. Analisando-se essa origem no nível das mesorregiões estaduais, observou-se que em sua maioria (90%), os pacientes são oriundos da Mesorregião do Agreste Paraibano. A figura 2 mostra a distribuição dos pacientes em cada mesorregião do Estado. Tal ilustração, demonstra a importância do município de Campina

Grande como polo regional de assistência em saúde, inclusive o nível de contribuição do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) nesse processo.

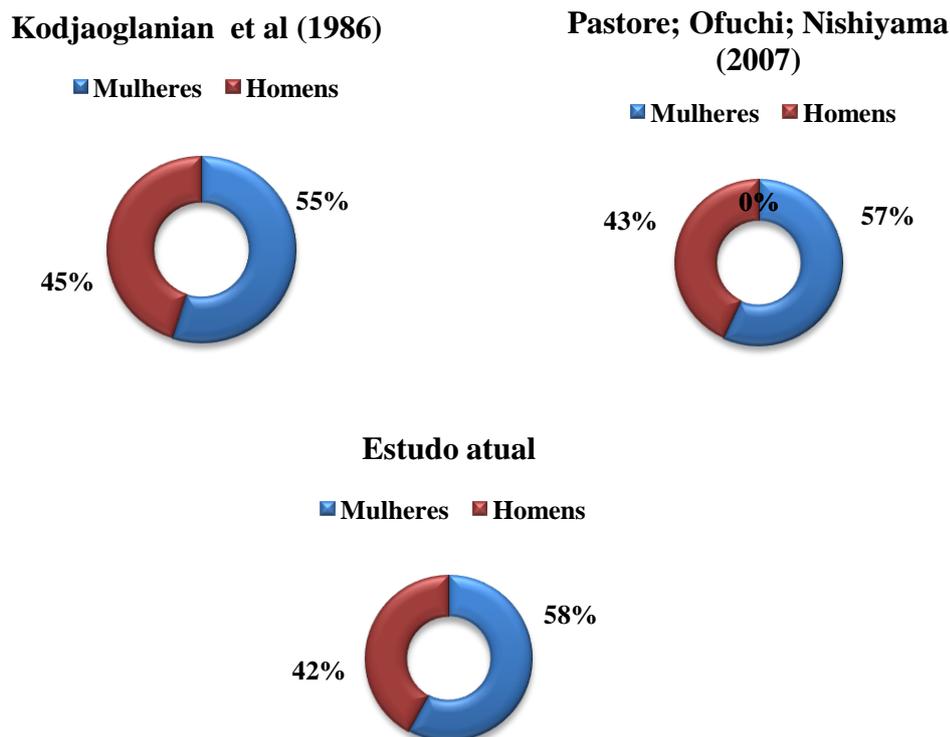
Figura 2. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados em função da mesorregião estadual de procedência.



Fonte: IDEME - PB

Quanto ao gênero dos componentes desta lista observou-se um discreto predomínio do feminino. Observou-se uma prevalência de 58% (29) de mulheres e 42% (21) de homens. Tal fato, apesar de pouco relevante, considerando-se que não há registro de uma prevalência significativamente maior de epilepsia entre mulheres, também é descrito em importante trabalho epidemiológico desta patologia realizado por Kodjaoglanian et al (1986). Nesse estudo verificou-se que da amostra total, 347 pacientes (45%) eram homens e 435 (55%) eram mulheres. Em outro estudo, realizado por Pastore, Ofuchi e Nishiyama (2007), encontra-se diferença percentual semelhante em favor do gênero feminino (56,9%) em relação ao masculino (43,1%). A figura 3 ilustra o resultado de distribuição quanto ao gênero dos três estudos.

Figura 3: Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao gênero, conforme três diferentes estudos.

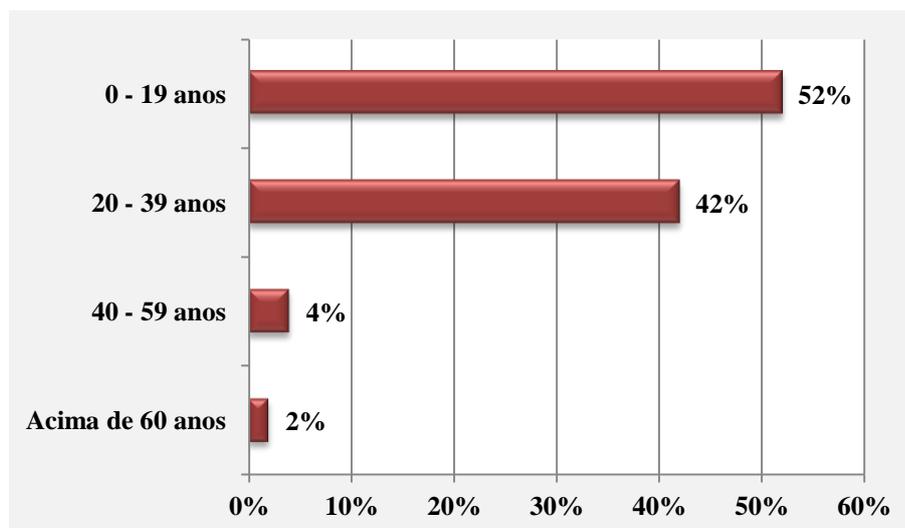


O maior percentual de mulheres com crises epiléticas no estudo pode estar relacionado com a população estudada, uma vez que, segundo o Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)², o município de Campina Grande possui 385.213 mil habitantes, sendo 47,3% (182.205) do gênero masculino e 52,70% (203.008) do gênero feminino. Como relatado na figura 2, a maior porcentagem de pacientes entrevistados são residentes da zona urbana de Campina Grande. Quando analisa-se os dados do Censo 2010 (IBGE) em relação a esse aspecto, também existe essa predominância do gênero feminino: dos 367.209 mil habitantes da zona urbana 52,84 (194.018) são mulheres e 47,16% (173.191) homens.

A idade dos pacientes entrevistados no estudo, variou de 2 meses a 69 anos com uma média de 21,02 anos, desvio padrão de 14,56 e mediana de 18. Resultado este que se distanciou um pouco em relação ao estudo de Kodjaoglanian et al (1986) onde a idade variou de 9 a 64 anos com uma média de 42,65 anos, desvio padrão de 17,2 e mediana de 40.

² Estatística retirada do link: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=27&uf=25>

Figura 4. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto à idade.



Embora crises convulsivas possam ocorrer em qualquer idade, elas constituem uma situação patológica, principalmente, do início da vida. Esse fato é ressaltado em alguns trabalhos clássicos como o realizado por Diamant (1976) o qual afirma que até os 20 anos de idade, 90% dos indivíduos que serão epiléticos já iniciaram suas crises e que, dentre as crianças, 60% tiveram sua primeira crise até os 3 anos de idade, ocorrendo a maior parte no primeiro ano de vida.

No levantamento aqui realizado foi observado que tal afirmativa é pertinente uma vez que, na população, 52% (26) apresentaram sua primeira crise entre 0 e 19 anos. Entre os estudos que fornecem este tipo de análise observou-se dados semelhantes, como o conduzido por Kodjaoglanian et al. (1986) no qual, em 78,5% dos casos, as manifestações tiveram início entre 0 e 19 anos.

Em um estudo realizado por Calvano et al. (2010) foi relatado que a idade mínima encontrada para a primeira crise foi de 5 meses e a idade máxima foi de 38 anos, com média de 16,3; desvio padrão de 17,1 e mediana de 8. Os valores para essas mesmas variáveis no presente estudo foram de 1 mês para a primeira crise (idade mínima), e de 51 anos (idade máxima), com média de 9,81 desvio padrão de 11,18 e mediana de 6,5.

Esses dados sobre aspectos etários da ocorrência de convulsões no público parece úteis para refletir sobre a importância e urgência de implantarmos um serviço de monitorização terapêutica de anticonvulsivantes, como o fenobarbital, na cidade de Campina Grande, considerando-se que se trata de uma enfermidade causadora de grandes transtornos sociais, que, na maioria dos casos, manifesta-se bem cedo e perdura por toda a vida do paciente, requerendo esforços para seu controle e consequente melhoria da qualidade de vida

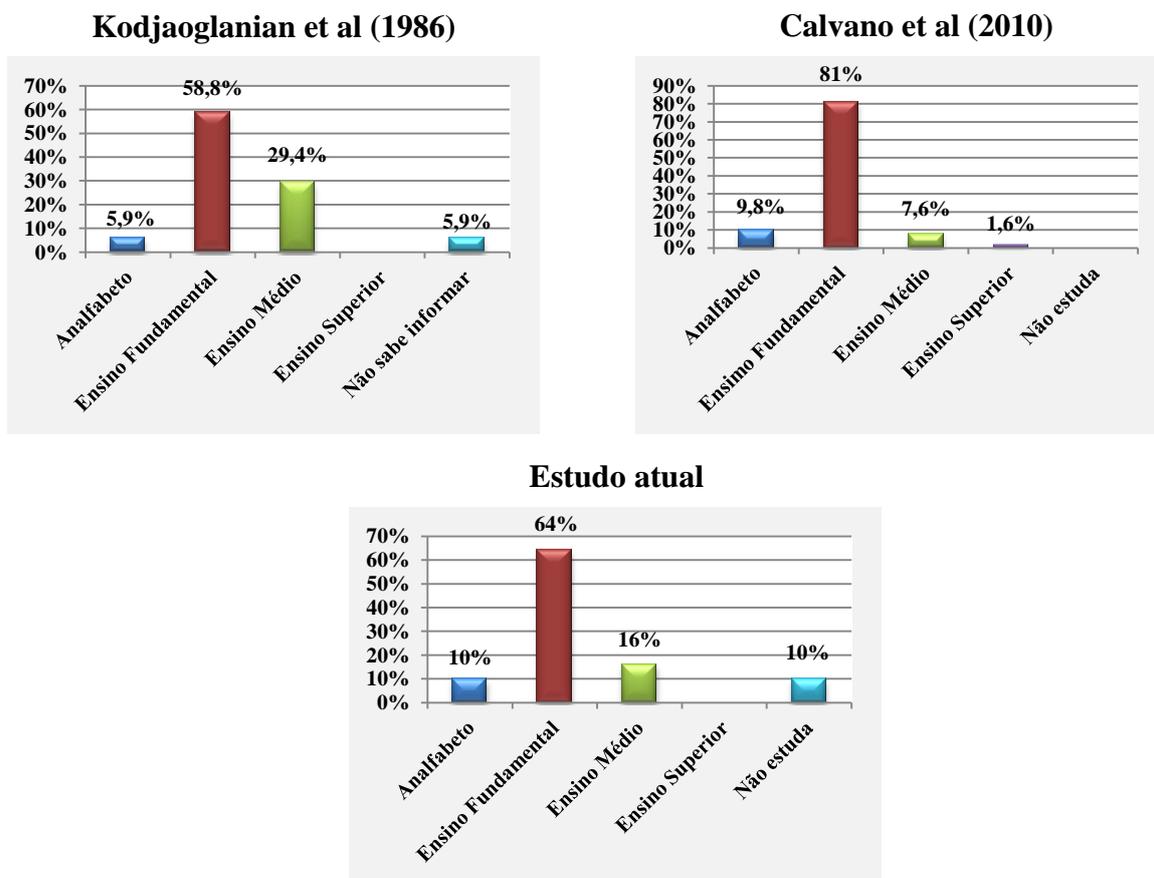
das pessoas. Afinal, do perfil apresentado na figura 4, observa-se que a maior parte dos pacientes são adolescentes ou crianças (mais de 50% dos entrevistados), ou seja, os pacientes entrevistados, em sua grande maioria, provavelmente, ainda irão conviver com a epilepsia por muito tempo. Isso leva a uma reflexão sobre a relevância social de iniciar-se, o quanto antes, um serviço de monitorização terapêutica do uso de fenobarbital como anticonvulsivante em Campina Grande.

Além disso, ao considerar que o grupo etário mais prevalente é o de jovens e adultos jovens (mais de 40% dos entrevistados), reforça-se a importância de colaborar para aumentar a eficácia do controle da enfermidade em questão, pelo fato de ser um grupo etário composto por pessoas nas fases mais produtivas, inclusive economicamente, da vida.

No tocante à escolaridade da população que constituiu o universo amostral do estudo, foi observado que predominaram os indivíduos que estudaram até o primeiro grau (64% - 32). Tal resultado é compatível com o encontrado no estudo de Calvano et al. (2010), no qual o ensino fundamental completo aparece como o principal grau de instrução entre os pacientes avaliados (58,8% - 10). Em um estudo maior, com cerca de 782 pacientes, realizado por Kodjaoglanian et al. (1986), também foi encontrado o ensino fundamental completo (81% - 633) com grau de instrução mais prevalente. Isso pode ser explicado pelo fato dos estudos anteriormente citados, inclusive este, terem sido desenvolvidos em Hospitais Públicos, que atenderam esses pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

É sabido que os pacientes do SUS são, em sua grande maioria, desfavorecidos em termos econômicos e que a falta de recursos financeiros dificulta a continuidade do indivíduo no sistema educacional. Todavia, esse dado chama a atenção para o fato de que, em sua grande maioria, os pacientes a serem avaliados são alfabetizados, o que, por certo, facilitará em muito, futuras ações educativas visando à promoção do uso racional do(s) medicamento(s) entre tais pacientes intencionando a prevenção de efeitos indesejáveis (tóxicos ou sub-terapêuticos) decorrentes de tal prática.

Figura 5. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao grau de instrução, conforme três diferentes estudos.



A frequência das crises convulsivas entre os pacientes participantes variou entre uma crise a cada dois anos e trinta e cinco crises por dia. O paciente que apresentou maior frequência é portador de paralisia cerebral e microcefalia, doença essa na qual em 65% dos casos observam-se crises convulsivas generalizadas, tornando necessária a medicação anticonvulsivante. (ROTTA, 2002)

Conforme orientações presentes nos guias oficiais para o tratamento da epilepsia, cujas recomendações baseiam-se em evidências, os indivíduos portadores dessa enfermidade devem ser tratados com uma única droga anti-epiléptica (DEA), sempre que possível. Se o tratamento inicial não for bem sucedido, deve-se insistir na monoterapia, usando outra droga, sendo necessária cautela durante o período de transição entre essas. No caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes (BRAGATTI et al., 2010).

Nesse sentido também é a recomendação do Ministério da Saúde. De acordo com esse órgão, em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Em caso de falha na segunda

tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes (BRASIL, 2010)

Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco, 13% com o segundo e apenas 3% com associação de dois fármacos. Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10 a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo do segundo fármaco. (ZAUNER et al., 1994 apud BRASIL 2010, p 152).

É importante informar que a monoterapia, além de propiciar maior adesão ao tratamento e diminuir a ocorrência de efeitos adversos, também evita a ocorrência de interações medicamentosas (ROCHA; BATISTA; NUNES, 2004). Entretanto, para a pequena parte da população que não responde ao uso de apenas um fármaco, a politerapia pode ser útil, assim como pode também ser necessária para tratamento de doenças concomitantes. Deve ser lembrado, contudo, que a politerapia pode resultar em interações farmacodinâmicas, que envolvem sinergismos e antagonismos de efeitos farmacológicos ou interações farmacocinéticas, nas quais um fármaco interfere com a disposição do outro, alterando suas concentrações plasmáticas e nos sítios de ação (PATSALOS et al., 2008).

Quando analisados os dados da amostra, observou-se que 36% (18) dos pacientes estão em uso de outro medicamento além do fenobarbital, sendo que apenas 26% (13) estão fazendo uso de outro antiepilético associado ao fenobarbital. Com isso pode-se concluir que 26% (13) dos pacientes estão em politerapia e 74% (37) em monoterapia para o tratamento das crises epiléticas. Esse fato é importante e demanda investigações mais detalhadas sobre cada prescrição a fim de detectar possíveis incorreções farmacoterápicas, haja vista o recomendado pelas diretrizes.

A associação mais comum é aquela com a carbamazepina, fato que ocorreu em 61,53% (8) dos casos de pacientes que estavam em uso de outro anticonvulsivante.

De acordo com o Ministério da Saúde, o paciente é considerado livre de crises quando elas não ocorrerem por pelo menos 2 anos, na vigência de tratamento com dose inalterada neste período. Pacientes com crises após este período são considerados refratários. Estima-se que 30% sejam refratários aos fármacos atuais (Brasil, 2010).

Seguindo o critério do Ministério da Saúde, apenas 10 (20%) paciente dos que foram entrevistados apresenta crises controladas, dado que pode estar subnotificado pelo fato de que 15 pacientes (30%) relataram não lembrar da última crise em razão desse fato já ter ocorrido

há muito tempo e , de modo que, para efeitos estatísticos, tais pacientes foram incluídos dentre aqueles que apresentaram crises há mais de 2 anos.

Dentre os 37 (74%) pacientes sujeitos a monoterapia, 22 (59,5 %) apresentam-se com as crises controladas. Já entre os 13 (26%) que estão em politerapia, somente 3 (23,07%) possuem suas crises controladas. Ao analisar essas duas variáveis (associação com outros anticonvulsivantes e controle das crises) no programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 17.0 obtive-se um *Odds Ratio* (razão de chances) de 4,400, o que significa que a chance de um paciente em monoterapia apresentar-se com crise controlada é 4 vezes maior que um paciente em politerapia.

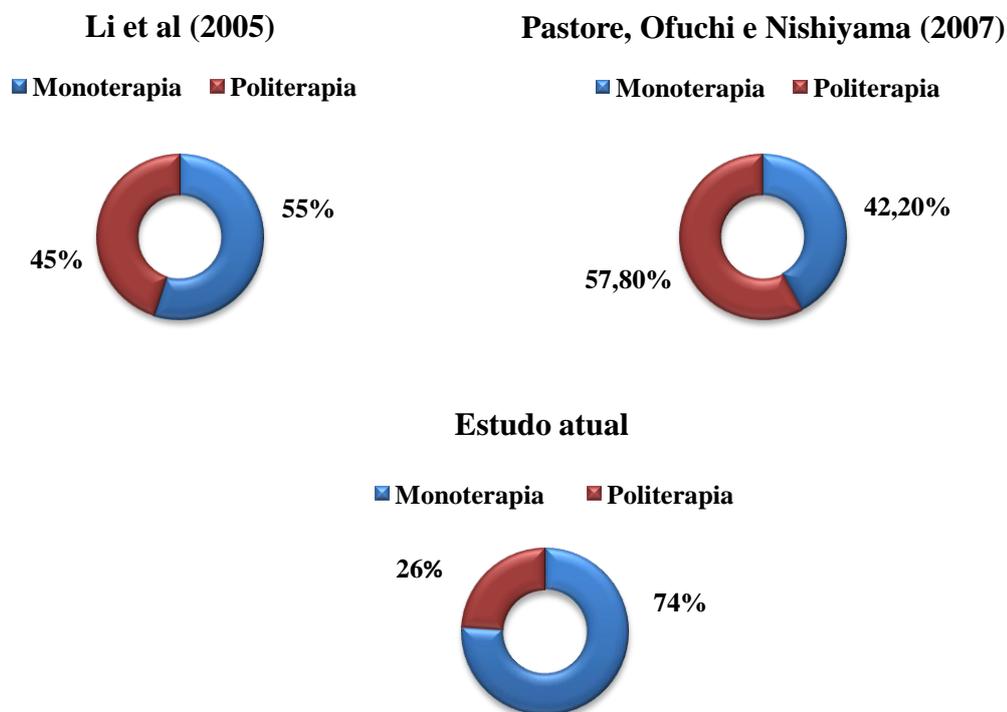
Este fato, observado entre os pacientes selecionados, não condiz com outro trabalho realizado por Pastore, Ofuchi e Nishiyama (2007) no qual 42,2% de todos os pacientes monitorados haviam feito uso do fármaco como único agente antiepiléptico (monoterapia), enquanto que os 57,8% pacientes restantes encontravam-se em regime de politerapia, ou seja, além de utilizar o fenobarbital faziam associação com outros agentes antiepilépticos, sendo as associações mais corriqueiras a do fenobarbital com a fenitoína, correspondendo a 49,2%, e fenobarbital mais carbamazepina, 23,8% das associações.

O estudo de Li et al. (2005) realizado com os médicos, mostrou que 55% dos pacientes atendidos por eles estavam em monoterapia e que, dentre esses, 60% estavam livres de crises convulsivas, sendo que, ainda segundo esses estudos, o percentual de pessoas epiléticas livres de crises com apenas uma medicação deveria ser de aproximadamente 70%.

Observa-se, portanto, que o percentual de pacientes em monoterapia mostrado no trabalho aqui exposto é bem maior do que nos estudos já realizados, uma vez que mais da metade (74%) dos entrevistados utilizam o fenobarbital como único fármaco anticonvulsivante. Entretanto, considerando-se o índice de controle das crises convulsivas, chega-se à conclusão que nas duas condutas de tratamento o percentual não é totalmente satisfatório. Isso porque, não obstante o percentual de 59,5% dos pacientes com crises controladas constatou-se que a monoterapia não é de todo eficaz, dado o elevado número de pacientes sem controle das crises (40,5%). Já a politerapia teve apenas 23,07% dos pacientes em controle, o que demonstra uma evidente ineficiência deste método para o tratamento.

A análise desses dados indica que o tratamento recebido pelos pacientes talvez não esteja adequado e precise ser revisto, inclusive com o auxílio de dados de dosagens laboratoriais da concentração sanguínea de fenobarbital em tais pacientes. É possível que as drogas anticonvulsivantes não estejam sendo escolhidas e/ou administradas corretamente.

Figura 6: Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto à adoção de monoterapia e politerapia, conforme três diferentes estudos.



O fenobarbital, além de ser metabolizado pelas enzimas microsômicas de metabolização (citocromo P450), é também um dos responsáveis pela indução dessas e, por isso, sofre interação facilmente, uma vez que pode modificar o metabolismo de vários medicamentos. Entre os pacientes entrevistados que fazem uso de outros medicamentos foi observado algumas possíveis interações.

O fenobarbital aumenta a metabolização, ou seja, diminui a concentração plasmática dos seguintes fármacos prescritos: Haloperidol, Fenitoína, Carbamazepina, Omeprazol, Prednisona (corticoide) e da vitamina D. Sendo necessário um acompanhamento desses pacientes com possíveis ajustes de doses (BORTOLINI et al., 2009; FORMIGHIERI, 2008; ROSS et al., 2007).

O citocromo P450 (3A4) é o principal responsável pela metabolização da carbamazepina e a co-administração com indutores de CYP3A4, como o fenobarbital, pode aumentar a proporção do seu metabolismo, causando uma diminuição no nível sérico e do efeito terapêutico. Da mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo da carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco e, conseqüentemente, causa neurotoxicidade (ARAÚJO et al., 2010).

Como descrito anteriormente, a carbamazepina foi o principal anticonvulsivante utilizado para fazer associação com o fenobarbital entre os pacientes do estudo, o que mostra mais uma vez que a implementação da monitorização terapêutica é de suma importância para o desenvolvimento de um tratamento adequado.

Outra associação que chamou atenção foi com o ácido Valpróico. O fenobarbital é metabolizado pela enzima CYP2C9, enzima essa que é inativada pelo ácido Valpróico o que pode causar o aumentando da concentração plasmática do fenobarbital e, com isso um quadro de intoxicação (MACNAMARA, 2007).

Essas possíveis interações podem ser umas das causas do baixo índice de controle das crises entre os pacientes entrevistados, principalmente a ocorrida entre o fenobarbital e carbamazepina por ser a combinação mais comumente observada.

A atividade epiléptica cerebral pode ser desencadeada por diversos fatores e, por isso a epilepsia é considerada uma disfunção complexa e multifatorial.

O fator de risco mais encontrado entre os pacientes entrevistados foi o álcool, com 18% (9) dos pacientes, seguido do Traumatismo crânio–encefálico (TCE), com 12% (6). Entre os TCEs, a causa mais comum foi acidente automobilístico. Como mostra a figura 7, 58% (29) dos casos não apresentam causa definida. Os dados aqui obtidos estão totalmente de acordo com aqueles alcançados por Calvano et al. (2010), onde o fator com maior índice foi o álcool (29,41%), seguido por TCE (11,76%) sendo o restante, 58,82%, sem causa definida. De igual modo, o estudo de Rigatti; Trevisol-Bittencourt (1999) obteve resultados semelhantes aos deste estudo, onde o TCE foi o fator de risco de 15% dos pacientes e a crise febril esteve presente em 5%. A crise febril é fator de risco em 4% dos pacientes dos atual estudo.

A chance de desenvolver epilepsia na população que apresenta crise febril é um pouco maior (2% a 7%) que a esperada para a população em geral. Annegers et al. apud Guerreiro, 2002, observou que o risco de desenvolver epilepsia é proporcional ao número de características apresentadas na crise febril. Em seu estudo, verificou-se que as crianças que apresentaram crise focal, prolongada e recorrente no período de 24 horas, tiveram o risco de desenvolver epilepsia aumentado para 49%.

O histórico familiar de epilepsia, a presença de anormalidades neurológicas e o número de recorrência de crises febris são fatores preditivos para epilepsia posterior (GUERREIRO, 2002).

Como exposto na figura 7, o consumo de álcool está presente em 18% (9) dos pacientes. A prevalência de epilepsia em abusadores de álcool é, no mínimo, o triplo daquela

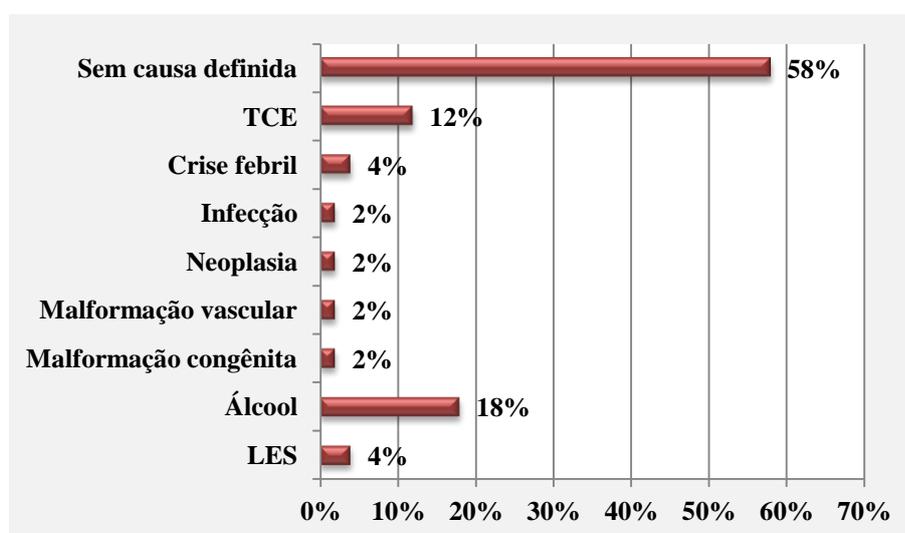
em indivíduos não alcoólistas e a ingestão alcoólica excessiva guarda uma relação íntima com a ocorrência de crises epiléticas (PALMINI, 2007).

No estudo publicado por Leone et al. (1997) foi observado que o risco de ocorrer uma primeira crise tônico-clônica generalizada (TCG) em alcoólistas foi quase sete vezes maior do que em não alcoólistas, tanto em homens quanto em mulheres, sendo o risco proporcional à ingestão média de álcool por dia. Para um paciente que consome de 1 a 50g de álcool por dia, o risco aumenta muito pouco. Já para um paciente que consome de 50 a 100 g de álcool por dia o risco é três vezes maior. Por fim, para um paciente que consome de 100 a 200 g de álcool por dia o risco aumenta em oito vezes (PALMINI, 2007).

Ressalte-se que o consumo de álcool concomitantemente ao fenobarbital pode potencializar o efeito sedativo do anticonvulsivante, uma vez que o etanol também é inibidor do Sistema Nervoso Central. Por outro lado, o etanol é também um indutor enzimático, inclusive das enzimas biotransformadoras do fenobarbital, o que pode resultar em prejuízo de suas ações biológicas prejudicando assim, sua eficácia anticonvulsivante (GRIFFIN; LOWENSTEIN,2009).

Esses dados sobre o uso de álcool e as crises epiléticas mostram mais uma vez a importância de uma monitorização terapêutica com esses pacientes, inclusive associada a ações educacionais, uma vez que o consumo de álcool é algo comum e que pode influenciar no tratamento e controle das crises convulsivas.

Figura 7: Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto aos fatores de riscos.



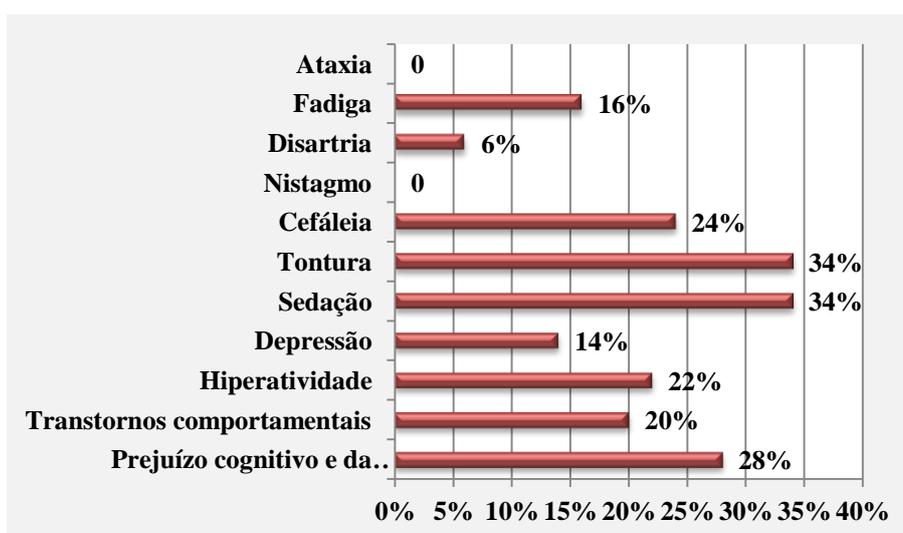
Apesar do fenobarbital possuir largo espectro de ação e efetividade similar à de outros fármacos anticonvulsivantes ele não é considerada a droga de eleição para tratamento da

epilepsia nos guias de tratamento publicados (BRASIL,2010). A justificativa para este fato é que a maioria dos autores relata que tal droga tem sua utilidade limitada pelos seus efeitos indesejáveis, que podem ser de difícil identificação, além de suas possíveis interações medicamentosas. Estes guias de terapêutica descrevem como efeitos adversos mais relevantes a sedação, ataxia, fadiga, disartria, nistagmo, cefaleia, tontura, sedação, transtornos comportamentais, prejuízo cognitivo e da concentração, depressão e hiperatividade.

Ao questionar os pacientes sobre problemas (eventos adversos) relacionados ao uso do fenobarbital, as principais respostas obtidas (Figura 8): sedação (34% - 17); tontura (34% - 17); prejuízo cognitivo e de concentração (28% -14); cefaleia iniciada ou agravada (24% - 12); hiperatividade (22% - 11); transtornos comportamentais (20% -10); fadiga (16% - 8) sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimentos de culpa, caracterizando um humor depressivo (14% - 7) e Disartia (6%-3). Apenas 26% (13) dos entrevistados não relataram efeitos adversos. Esse fato ganha maior relevância quando se analisa o tempo de uso desta droga que em média foi de 7,77 anos, desvio padrão de 9,1 e mediana de 5,5.

Ao cruzar os dados estatísticos de cada um dos efeitos adversos característicos do fenobarbital com a porcentagem de pacientes em monoterapia e politerapia no SPSS não foi obtido resultados com significância, exceto para o efeito tontura onde se observou que a monoterapia é fator de proteção, isto é, os pacientes em politerapia apresentam maior risco de ter tontura.

Figura 8: Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao relato de problemas relacionados ao uso da medicação anticonvulsivante.



O tempo de tratamento da epilepsia é, em geral, imprevisível. Há duas situações em que ele pode ser interrompido: por falha do tratamento ou por remissão completa das crises. O

período de reavaliação é de 3 meses. Na reavaliação, o médico deverá verificar a eficácia e segurança do medicamento para saber se continua o tratamento com o fármaco (BRASIL, 2010).

Dos pacientes entrevistados 50% (25) fazem uso do fenobarbital há mais de 5 anos, dentre esses 6% (3) usam há mais de 30 anos. Na figura 9, pode-se observar a distribuição dos pacientes quanto ao tempo de uso do fenobarbital.

Ao correlacionar o tempo de uso do fármaco em estudo, agrupando os entrevistados entre os que usam em até 5 anos e os que usam por mais de 5 anos, com o relato de efeitos adversos (Tabela 1) não foi encontrado resultados com significância estatística. Ou seja, apesar da prevalência de pacientes que relatam efeitos adversos ser 12% maior entre aqueles que usam o fármaco por mais de 5 anos, não é possível afirmar cientificamente que esse padrão de uso seja fator de risco para o surgimento de efeitos adversos.

Figura 9. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto ao tempo de uso de fenobarbital.

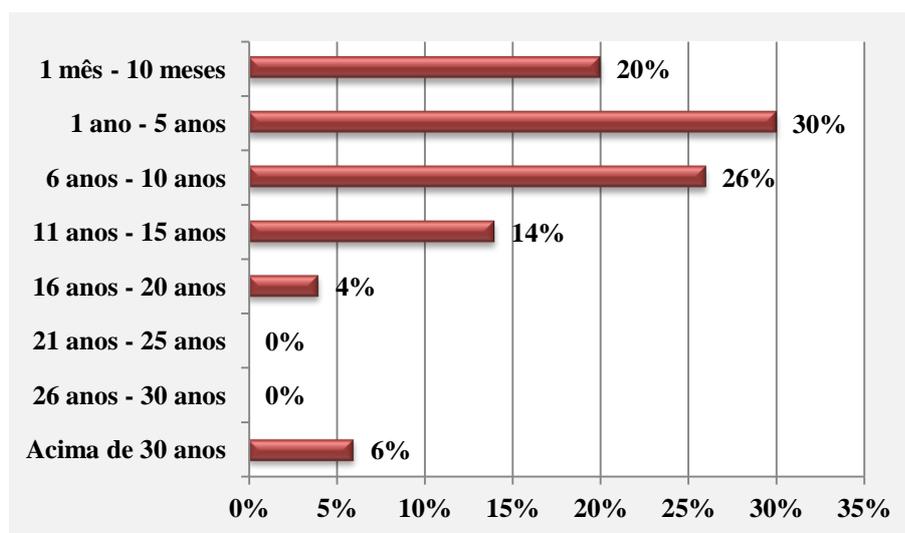


Tabela 1. Relação entre o tempo de uso do fenobarbital e a prevalência dos efeitos adversos nos pacientes entrevistados.

Tempo de uso de Fenobarbital	Efeitos adversos		TOTAL
	SIM	NÃO	
ATÉ 5 ANOS DE USO	68 % (17)	32 % (8)	100 % (25)
MAIS DE 5 ANOS DE USO	80% (20)	20% (5)	100% (25)
TOTAL	74% (37)	26% (13)	100 % (50)

No estudo aqui realizado, 54% dos pacientes relataram dormir bem, enquanto 38% afirmaram dormir muito bem.

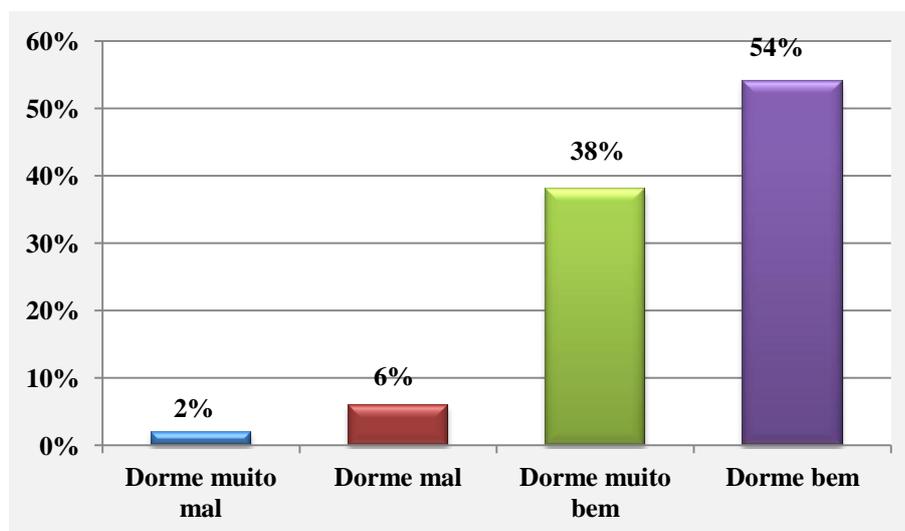
De modo contrario, estudos sugerem piora da qualidade do sono em pacientes epiléticos, além de alterações no ciclo sono-vigília e da macro e microestrutura do sono. A epilepsia e o sono possuem vários mecanismos neurofisiológicos em comum, o que pode ser constatado pela frequente sobreposição de grafoelementos fisiológicos do sono com grafoelementos epileptogênicos em paciente com epilepsia focal ou generalizada (VIDOTTO et al.,2008).

Barreto et al. (2002 apud VIDOTTO et al., 2008, p.158), ao estudarem a estrutura do sono em pacientes epiléticos, concluíram que os indivíduos com epilepsia generalizada idiopática são os que apresentaram mais alterações na macroestrutura do sono e pior qualidade de sono, e os com epilepsia focal idiopática apresentaram maior tendência à sonolência diurna excessiva.

Objetivando avaliar o impacto das crises epiléticas na estrutura do sono, Sammaritano et al. (1997 apud VIDOTTO et al., 2008, p. 160) analisaram a arquitetura neurofisiológica do sono em pacientes portadores de epilepsia e demonstraram que nas noites em que os pacientes apresentavam crise epilética havia piora da estruturação do sono.

A contradição verificada entre esse estudo e os demais pode ser explicada pelo fato que a maioria dos pacientes aqui entrevistados administra o fenobarbital antes de dormir, haja vista que a sonolência é um dos efeitos mais comuns desse fármaco.

Figura 10. Distribuição percentual dos pacientes entrevistados, quanto à qualidade do sono.



5 CONCLUSÃO

Os pacientes são predominantemente mulheres (58%) residentes em Campina Grande (54%) que possuem como grau de escolaridade o ensino fundamental (70%) ou médio (20%), o que possibilita diversas estratégias educativas para a promoção racional do uso do(s) medicamento(s). Em sua grande maioria, são pessoas que já convivem com a enfermidade há bastante tempo, pois tiveram a primeira crise antes dos 19 anos de idade (80%) e fazem uso do fenobarbital, em maior percentual (74%), há mais de 1 ano, e, em menor percentual (6%), há mais de 30 anos. Os fatores de risco mais comuns encontrados entre os pacientes foram Álcool (18%) e TCE (12%).

Além disso, os resultados obtidos com duas variáveis específicas reforçam a importância de implantar um serviço para monitorização terapêutica do uso de fenobarbital e outros anticonvulsivantes.

Inicialmente, entre os pacientes avaliados, 74% fazem uso do fenobarbital em monoterapia, com um índice de controle das crises de 59,05%. Em contrapartida, 26% dos pacientes estão em politerapia, fazendo a associação principalmente com a carbamazepina (61,53%), sendo que apenas 23,07% desses têm suas crises controladas, fato que reforça a necessidade de maiores investimentos em controle e acompanhamento desses pacientes.

A maioria dos pacientes (74%) mencionou algum efeito, principalmente sedação (34%) e tontura (34%). Relacionando os efeitos adversos com o regime farmacoterápico, observou-se que a monoterapia é fator de proteção para o surgimento de tontura. Não existe correlação estatisticamente significativa entre o tempo de uso (até 5 anos e por mais de 5 anos) com o surgimento de quaisquer efeitos adversos.

Desse modo, crê-se que o estudo aqui realizado, ao abordar a promoção do uso racional do fenobarbital entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) sob tratamento de prevenção de crises convulsivas, traz uma colaboração inédita para a farmacoterapia anticonvulsivante em Campina Grande, sendo de grande utilidade para embasar futuras ações educativas destinadas à orientação dos usuários de fenobarbital.

Além disso, depois de otimizado o método para análise clínico-laboratorial dos níveis de fenobarbital em usuários crônicos, será possível estabelecer correções específicas para cada paciente, individualizando a farmacoterapia através do monitoramento e promoção de reajustes posológicos que eventualmente se façam necessários. Almeja-se, portanto, colaborar com a prevenção de intoxicações ou efeitos subterapêuticos e, por conseguinte, contribuir para a melhoria da saúde e qualidade de vida da população.

ABSTRACT

The phenobarbital is a very used anticonvulsant drug because it has broad spectrum of action with effectiveness similar to that of other anticonvulsant drugs, in addition to the low cost. However, many experts and authors criticize such use for its therapeutic limitations for some types of crises and at high risk of serious adverse effects, since this drug has relatively narrow therapeutic margin. Therapeutic monitoring can therefore be a useful procedure for users of this medicine. The present work aimed to characterize the profile of patients treated at the University Hospital Alcides Castro (HUAC), using phenobarbital as anticonvulsant in order to subsidize future therapeutic monitoring actions; 50 patients were interviewed, in the period from 2011 to 2012, upon completion of a standardized questionnaire. The majority of patients evaluated already uses the medication for a long time (7 years on average). More than half (74%) is under monotherapy, and only 59,5% of patients under this conduct have their seizures controlled. Among users of more than one drug (26%) the seizures control index is 23,07%, which leads to recognize the monotherapy is being more effective in treating. The main association was with carbamazepine (61,53%). The majority of respondents reported some type of adverse effects related to the use of the drug, especially dizziness and sedation, present in 34% of patients. We believe, therefore, that the present study, when addressing the theme of rational use of phenobarbital, brings a valuable collaboration to support future educational activities intended for the guidance of users of this medicine.

KEYWORDS: Phenobarbital. Anticonvulsants. Epilepsy. Drug Monitoring.

REFERÊNCIAS

- ANDRIOLO, A.; GERMEK, O. A.; PEREIRA, A. B. Determinação simultânea de quatro anticonvulsivantes por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). **Arq. Neuropsiquiatria**. São Paulo. V. 42, n. 3, 1984.
- ARANDAS, F. S.; SENA, E. P. Drogas Antiepilépticas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.416 – 423, 2010.
- ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n.4, p. 30-45.2010.
- BANERJEE, P. N.; HAUSER, W. A. Incidence and prevalence. In: ENGEL, J. R. J.; PEDLEY, T. A., (eds). **Epilepsy: a comprehensive textbook**, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 45-56, 2008.
- BORTOLINI, L. G. C.; CAROLINA A. M. KULAK, C. A. M.; BORBA, V. Z. C.; SILVADO, C. E.; BOGUSZEWSKI, C. L. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Curitiba, v. 53, n. 7. 2009.
- BRAGATTI, J. A.; CHAVES, M. F. L. ; KRUG, B. C. ; AMARAL, K. M. Epilepsia. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. São Leopoldo: Editora Pallotti, v. 2, p. 147-179, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria SAS-MS n.492** de 23 de setembro de 2010. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – epilepsia. 2010.
- CALVANO, L. A. ; ARAÚJO, D. C. L. A.; MENDONÇA, R. L. B.; XAVIER, R. C.; OLIVEIRA E SILVA, F.;TRINDADE FILHO, E M. Epidemiologia das Epilepsias na População da Cidade de Maceió – Alagoas. **NEUROBIOLOGIA**, v. 73, n.1, jan./mar.2010.
- CHASIN, A. A. M. et al. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. **Revista Brasileira de Toxicologia**. v.11, n.1, p. 1-6, 1998.

DIAMENT, A.J. Terapêutica medicamentosa das síndromes convulsivas. In: Krynski S. **Psiquiatria infantil; aspectos terapêuticos**. São Paulo, Sarvier, 1976.

FORMIGHIERI, R. V. **Interações relatadas para medicamentos que compõem a lista da Farmácia Popular do Brasil**. 2008. 96 f. Trabalho de conclusão da disciplina de estágio curricular em Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

GRIFFIN, E. A.; LOWENSTEIN, D. H.; Farmacologia da Neurotransmissão elétrica anormal no Sistema Nervoso Central. In: GRIFFIN, E. A.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de Farmacologia – A base fisiopatológica da Farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 203 – 216.

GUERREIRO, C. A. M.; História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepiléticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**. Campinas, v.12, n.1, p. 18-21, 2006.

GUERREIRO, M. M. Tratamento das crises febris. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n.1, p. 9-13. 2002.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico de 2010**. Disponível em: < >. Acesso em: 1 nov. 2012, 15:30:25.

INMETRO. INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA. **Normalização e qualidade Industrial**. Vocabulário Internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia. Duque de Caxias, 1995. 258p.

KODJAOGLANIAN V. L.; SOUZA, E.R.; LOPES J. R. R. A.; MORGADO, A. F. Epilepsia: dados básicos de um serviço público do Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.2, n.2, p. 227-240, mar/abri. 1986.

LANDRY, Y.; GIES, J. P. Transmissions Gabaérgiques. In: LANDRY, Y.; GIES, J. P. **Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique**. Paris: Dunod, 2 ed, 2003. p. 388-404.

LARINI, L. Fármacos Anticonvulsivantes. In: LARINI, L. **Fármacos & Medicamentos**. Porto Alegre: Artemed, 2008. p. 349-362.

LI, M. L.; FERNANDES, P. T.; MORY, S.; NORONHA, A. L. A.; BOER, H. M. B.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.; SANDER, J. W.; PRILIPKO, L. Manejo da epilepsia na rede básica de saúde no Brasil: os profissionais estão preparados?. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 18, p. 296–302. 2005.

MACHADO, R. G. P. Fenobarbital: determinação de fenobarbital em sangue, plasma ou soro por espectrofotometria. In: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Toxicologia Analítica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.261-264.

MACNAMARA, J. O. Farmacoterapia das Epilepsias. In: BRUNTON, L. L. (ed.) **Goodman & Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. p.447-468.

MARANHÃO, V. M. M.; GOMES, E. A.; CARVALHO, P. E. Epilepsia e Anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.61, n. 2, p. 232-254, mar/abril. 2011.

MARIZ, S. R.; SILVA, O. A. Identificação de anfetamina em amostras de cabelo por imunofluorescência polarizada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.1, p.55-61, 2003.

MOREIRA, S. R. G.; **Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento**. Barbacena. Mental. Ano II, n.3, p. 107-122, nov. 2004.

OLIVEIRA, L. S.; INOUE, J. K.; MACHINSKI JUNIOR, M.; NISHIYAMA, P. Atenção Farmacêutica na monitorização terapêutica de fármacos. **Arquivos de Apadec**. v.8, Mai. 2004.

PALMINI, A. Impacto do uso e do abuso de álcool nas epilepsias em crises epiléticas: implicações terapêuticas. **Revista Brasileira de Clínica Terapêutica**, v. 33, n. 1, Agosto. 2007.

PASTORE, M. E.; OFUCHI, A. S.; NISHIYAMA, P. Monitorização terapêutica de fenobarbital. **Acta Scientiarum. Health Science**. Maringá, v.29, n.2, p.125 -131, 2007.

PATSALOS, P. N.; BERRY, D. J.; BOURGEOIS, B. F. D.; CLOYD, J. C.; GLAUSER, T. A.; JOHANNESSEN, S. I.; LEPPIK, I. E.; TOMSON, T. ; PERUCCA, E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, 49: 1239–1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; MELLO, L. E. A. M. Métodos para avaliação de drogas anticonvulsivantes. In: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: fundamentos práticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.168-178.

RANG, H. P. et al. Fármacos Antiepilépticos. In: RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. Trad. ROBAINA, T. F. e outros. Rio de Janeiro: Elsevier. 6ed,2012. p.540-552.

RIGATTI, M.; TREVISOL-BITTENCOURT, P. C. Causas de epilepsia tardia em uma clínica de epilepsia do estado de santa catarina. **Arq Neuropsiquiatria**, Florianópolis, v. 57, p. 787-792. 1999.

ROCHA, G.P.; BATISTA, B. H.; NUNES, M. L. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 45-55, 2004.

ROSS, J. B.; Frank, I. T. Fármacos e o Tratamento dos Transtornos Psiquiátricos. In: BRUNTON, L. L. (ed.) Goodman & Gilman – **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p.365-390, 2007.

ROTTA, N. T. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas, Cerebral palsy, new therapeutic possibilities. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, V. 78, n.1, p.48-54. 2002.

SANTOS, S. R. C. J. Monitorização terapêutica. In: MOREAU, R. L. M.; SIQUEIRA, M. E. P. B. **Toxicologia Analítica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2008. p.261-264.

SIQUEIRA, L. F. M. Atualização no diagnóstico e tratamento das crises epilépticas Febris. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, v. 56, n.4, p. 489-92. 2010.

TOMSON T, DAHL ML, KIMLAND E. Análisis farmacológico de antiepilépticos para la epilepsia (Revisión Cochrane traducida). En: **La Biblioteca Cochrane Plus**, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

VIDOTTO, G. A. F.; LIBERALESSO, P. B.N.; FARIAS, A. C.; ARI LEON JURKIEWICZ, A. L.; ZEIGELBOIM, B.S.; LÖHR JÚNIOR, A. Estudo Comparativo Entre a Qualidade do Sono em Crianças de 7 a 15 anos com Epilepsia Clinicamente. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Curitiba, v. 14, n.4, p.156-161.2008.

APÊNDICE I

NOME:				IDENTIFICAÇÃO:			
ENDEREÇO:							
CONTATO:							
IDADE:		SEXO:		PESO:		ALTURA:	
ESCOLARIDADE:				ESCOLARIDADE DA MÃE:			
PROFISSÃO:							
RENDA MENSAL:	ATÉ UM SALÁRIO MÍNIMO <input type="checkbox"/>		ENTRE UM SALÁRIO MÍNIMO E R\$1.500,00 <input type="checkbox"/>				
	ENTRE R\$1.500 E R\$3.000,00 <input type="checkbox"/>		ACIMA DE R\$ 3.000,00 <input type="checkbox"/>				
DATA AGENDADA PARA COLETA:							
DATA DA COLETA:							
DIAGNOSTICO¹:							
IDADE DO DIAGNOSTICO:							
PATOLOGIAS ASSOCIADAS:							
IDADE DA PRIMEIRA CRISE CONVULSIVA:							
DATA DA ULTIMA CRISE CONVULSIVA:							
INTERVALO ENTRE AS CRISES CONVULSIVAS:							
LOCAL DE ACOMPANHAMENTO²:							
DATA DA ULTIMA CONSULTA COM NEUROLOGISTA :							
DATA DA ULTIMA INTERNAÇÃO NO HUAC:				MOTIVO:			
IDADE DE INÍCIO DO USO DO FENOBARBITAL:							
POSOLOGIA:							
DOSE INICIAL:				DOSE ATUAL:			
TEMPO DE USO:							
DATA DA ULTIMA ALTERAÇÃO POSOLÓGICA:							
FÁRMACO ASSOCIADO:				POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:				POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:				POSOLOGIA:			
FÁRMACO ASSOCIADO:				POSOLOGIA:			
USA ALGUM TIPO DE DROGA:	SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>						
TIPO DE DROGA:	TABACO <input type="checkbox"/> ÁLCOOL <input type="checkbox"/> MACONHA <input type="checkbox"/> COCAÍNA <input type="checkbox"/> OUTRO.....						
QUALIDADE DO SONO:	DORME BEM <input type="checkbox"/> DORME MUITO BEM <input type="checkbox"/>		DORME MAL <input type="checkbox"/> DORME MUITO MAL <input type="checkbox"/>				
APRESENTOU ALGUNS DESSES SINTOMAS:							
ATAXIA <input type="checkbox"/> FADIGA <input type="checkbox"/> DISARTRIA <input type="checkbox"/> NISTAGMO <input type="checkbox"/> CEFALÉIA <input type="checkbox"/> TONTURA <input type="checkbox"/> SEDAÇÃO <input type="checkbox"/>							
DEPRESSÃO <input type="checkbox"/> TRANSTORNOS COMPORTAMENTAIS <input type="checkbox"/> PREJUÍZO COGNITIVO E DA CONCENTRAÇÃO <input type="checkbox"/> HIPERATIVIDADE <input type="checkbox"/>							
DADOS CLÍNICOS RELEVANTES:							
Diagnóstico contido no prontuário ¹ Local onde renova receita ²							

Orientador: Profa. Dra.: Sayonara Maria Lia Fook – Prof. Dr.: Saulo Rios Mariz.

APÊNDICE II

Universidade Federal de Campina Grande

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE FENOBARBITAL POR PACIENTES DO HUAC.

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Eu, (inserir o nome, profissão, residente e domiciliado na, portador da Cédula de identidade, RG, e inscrito no CPF/MF..... nascido(a) em ____ / ____ /____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) Da pesquisa ESTUDO CLÍNICO-LABORATORIAL DO USO DE FENOBARBITAL POR PACIENTES DO HUAC). Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Estou ciente que:

- I) O estudo se faz necessário para que se possa desenvolver um método que melhore o uso do fenobarbital como anticonvulsivante através da dosagem laboratorial dessa substância no sangue de pessoas que a utilizem por tempo prolongado para prevenir convulsões. O conhecimento dos níveis do medicamento no organismo do usuário poderá ajudar o médico a, periodicamente, rever sua prescrição, aumentando ou diminuindo a dose, conforme seja necessário, sem que para isso precise ver no paciente sinais e sintomas de intoxicação (excesso da droga no organismo) ou o surgimento de convulsões (falta da droga no organismo do paciente);
- II) Serão feitas 3 coletas de 5 ml. de sangue, em dias diferentes ao longo do período da pesquisa (agosto/2011 –julho/2012).
- III) Essa (s) coleta(s) serão feitas apenas para este estudo e em nada influenciará (influenciarão) o meu tratamento; não vai (vão) me curar; não vai (vão) me causar nenhum problema, exceto o pequeno incômodo de dor no momento da coleta (introdução da agulha para retirada do sangue).

- IV) A participação neste projeto não tem objetivo de me submeter a um tratamento, bem como não me acarretará qualquer ônus pecuniário com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados com o estudo;
- V) Tenho a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VI) A desistência não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- VII) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados;
- VIII) Caso eu desejar, poderei pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa () Desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
() Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.

IX) Observações Complementares.

X) Caso me sinta prejudicado (a) por participar desta pesquisa, poderei recorrer ao CEP/HUAC (Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro), ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e a Delegacia Regional de Campina Grande.

Campina Grande, de de 2011

() Paciente / () Responsável.....

Testemunha 1 : _____ Nome / RG /
Telefone

Testemunha 2 : _____ Nome / RG /
Telefone

Responsável pelo Projeto: _____

ANEXO I

ANEXO I



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS - CEP
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que em reunião de 31/ 08/ 2011 foi aprovado o **Processo nº. 20110508 – 028** intitulado: **Estudo Clínico – Laboratorial do uso de Fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).**

Projeto a ser realizado no período de: Setembro de 2011 a Julho de 2012.

Estando o pesquisador ciente de cumprir integralmente os itens da Resolução nº. 196/ 96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve seres humanos, podendo sofrer penalidades caso não cumpra com um dos itens da resolução supra citada.

Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhado ao CEP/ HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos HUAC em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/ HUAC.

Karynna Magalhães Barros da Nóbrega
Coordenadora CEP/ HUAC/ UFCG.

Campina Grande - PB, 02 de Setembro de 2011.

Rua.: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, Campina Grande – PB.
Telefone.: (83) 2101 – 5545. E-mail.: cep@huac.ufcg.edu.br