

# Monitorização terapêutica de fenobarbital

Marcela Elisa Pastore, Alessandra Satie Ofuchi e Paula Nishiyama\*

Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. \*Autor para correspondência. E-mail: pnishiyama@uem.br

**RESUMO.** Apesar do desenvolvimento de novos fármacos, o fenobarbital ainda tem destaque no tratamento da epilepsia por ser completo, efetivo e apresentar baixo custo. A margem terapêutica relativamente estreita e o risco do desenvolvimento de crises convulsivas, caso a dosagem não esteja adequada, fazem da monitorização terapêutica um procedimento de rotina na conduta do tratamento. O objetivo deste trabalho de caracterizar o perfil dos pacientes que se submeteram à monitorização terapêutica de fenobarbital em um laboratório de ensino em análises clínicas, no Estado do Paraná, nos anos de 2004 e 2005. Foi realizado um levantamento das fichas do laboratório e obtidos dados de 104 pessoas que realizaram 119 determinações séricas do fármaco, dentre as quais 116 foram para a monitorização terapêutica. A maioria dos pacientes era adulta e realizou exames por solicitação de um serviço público de saúde. Observou-se que 49,1% dos resultados estavam acima ou abaixo da faixa terapêutica considerada. Foram realizados 49 exames em pacientes que faziam uso do fenobarbital em regime de monoterapia e 67 exames em pacientes que utilizavam este fármaco em associação com outros agentes antiepiléticos. A monitorização de níveis séricos de fenobarbital mostra-se vantajosa frente ao grande número de fatores que evidenciam a necessidade de se correlacionar a concentração do fármaco com o estado clínico do paciente.

**Palavras-chave:** monitorização terapêutica, fenobarbital, análises toxicológicas.

**ABSTRACT. Therapeutic control of phenobarbital.** Despite the development of new drugs, the phenobarbital still has prominence in the treatment of the epilepsy for being complete, effective and to present low cost. The relatively narrow therapeutical range and the risk of the development of convulsive crises in case the dosage is not well adjusted, make the therapeutical control a routine procedure. The aim of this work is to characterize the profile of the patients submitted to the therapeutical control of phenobarbital in a laboratory of clinical analysis in Paraná State from 2004-2005. A survey at the laboratory data showed that 104 people underwent 119 serum determination of phenobarbital. From them, 116 did it for the control of a therapeutical drug. The majority of the population was adult attending a request of a health public service. It was observed that 49.1% of the results were above or below the therapeutical range. In 49 cases, patients were using phenobarbital alone and in 67 cases patients were using phenobarbital along with other antiepileptic agents. The serum determination of phenobarbital levels is an advantageous front to the great number of factors that influences the concentration of the drug with the clinical state of the patient.

**Key words:** therapeutical control, phenobarbital, serum determination.

## Introdução

A epilepsia é um distúrbio da função cerebral que atinge cerca de 1% da população mundial (Sena, 2002). É uma condição cuja principal manifestação clínica é a ocorrência de convulsões, caracterizada por ataques súbitos com alteração ou não da consciência e movimentos involuntários ou movimentos musculares (Espírito Santo *et al.*, 2004). Nem todas convulsões implicam nesta enfermidade. Muitas crises convulsivas são consideradas “não-epilépticas” e se assemelham às crises epilépticas, mas não estão associadas a

alterações quantificáveis na atividade elétrica cerebral (MacNamara, 1996).

As convulsões são resultantes de um conjunto de distúrbios derivados de descargas neuronais excessivas e paroxísticas que resultam em alterações motoras, sensoriais ou de consciência, variando conforme a região cerebral afetada. Essa hiperatividade neuronal pode manter-se circunscrita ao foco inicial ou propagar-se a áreas vizinhas (Espírito Santo *et al.*, 2004).

Por apresentar etiologia variada, a epilepsia requer acurado senso clínico para obtenção dos

melhores resultados diagnósticos, prognósticos e terapêuticos. Graças aos avanços tecnológicos e identificação das áreas epileptogênicas do cérebro humano, a intervenção cirúrgica tornou-se uma opção, porém apenas em casos não-responsivos aos agentes antiepiléticos (Pedley, 1997).

A farmacoterapia é o tratamento de escolha e dispõe de um arsenal de fármacos que previnem a ocorrência de crises convulsivas (Brum e Elisabetsky, 2000). Apesar de novas gerações de fármacos terem sido desenvolvidas nas últimas décadas com o intuito de minimizar efeitos adversos, o fenobarbital continua mantendo uma posição de destaque no tratamento da epilepsia. Foi sintetizado por Emil Fisher, em 1911, e suas propriedades anticonvulsivantes foram reconhecidas por Alfred Hauptmann, que, originalmente, utilizou-o como hipnótico em seus pacientes epiléticos (Kwan e Brodie, 2004).

O fenobarbital é um fármaco completo e efetivo, cuja principal vantagem é o baixo custo (Kwan e Brodie, 2004), fator prioritário na escolha do tratamento em países de baixo poder aquisitivo (Leppik, 2001). Encontra seu máximo uso em crises tônico-clônicas generalizadas e em crises parciais simples (Varona *et al.*, 2001). Também está indicado nas crises convulsivas do período neonatal (Rocha *et al.*, 2004) e em crianças (Varona *et al.*, 2001). É um dos fármacos de eleição no tratamento do *status epilepticus* e das convulsões febris. Outra indicação é a síndrome de abstinência em crianças nascidas de mães adeptas de opiáceos (Varona *et al.*, 2001).

O objetivo deste trabalho é realizar a caracterização dos pacientes submetidos à monitorização terapêutica do fenobarbital em um laboratório de ensino em análises clínicas de uma Instituição de Ensino Superior do Estado do Paraná, nos anos de 2004 e 2005, bem como ressaltar a importância do procedimento como ferramenta para otimizar resultados clínicos.

## Material e métodos

### População estudada

Fez parte da população estudada um grupo de 104 pessoas que realizaram as dosagens de fenobarbital em um laboratório de ensino em análises clínicas de uma Instituição de Ensino Superior do Estado do Paraná, nos anos de 2004 e 2005. Considerando que alguns destes pacientes realizaram mais de um exame, totalizaram-se 119 determinações ao longo desses dois anos.

### Obtenção dos dados

Os dados foram obtidos por meio de um estudo retrospectivo das fichas arquivadas em um laboratório de ensino em análises clínicas de uma Instituição de Ensino Superior do Estado do Paraná, referentes ao ano de 2004 e 2005. Foram levantados os resultados laboratoriais, medicamentos antiepiléticos associados ao regime terapêutico com fenobarbital, gênero e idade das pessoas que se submeteram à monitorização terapêutica (MT) de fenobarbital.

### Método analítico para determinação de fenobarbital

Embora técnicas de cromatografia gasosa ou cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa apresentem maior sensibilidade e especificidade na determinação sérica de fenobarbital, muitos laboratórios de análises clínicas têm utilizado técnicas de imunoenensaio, que apresentam menor custo e fornecem resultados rapidamente (Eadie, 2001). Neste trabalho, as concentrações do fármaco no soro foram determinadas por meio do equipamento TDx-Abbott®, utilizando como método a Imunofluorescência Polarizada (Abbott, 1992).

Para serem submetidos à determinação sérica de fenobarbital, foi solicitado aos pacientes que cumprissem jejum de quatro horas e mantivessem dosagem estável de medicação durante os quatro dias que antecederam o exame. Foram coletados 10 mL de sangue sem anticoagulante, e cada amostra foi centrifugada até a obtenção do sobrenadante.

A curva de calibração foi realizada com seis calibradores, cujas concentrações variam de 0 a 80 ng mL<sup>-1</sup>. As amostras com concentrações superiores a 80 ng mL<sup>-1</sup> foram diluídas com o tampão-fosfato, e o resultado foi corrigido pelo fator de diluição utilizado.

Para cada bateria de exames, foram utilizados controles com concentrações de 15, 30 ou 50 µg mL<sup>-1</sup>.

### Cumprimento das questões éticas

Reconhecendo a importância das exigências contidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Universidade Estadual de Maringá.

### Resultados e discussão

O fenobarbital exerce seus efeitos farmacológicos, potencializando a inibição sináptica mediada pelo ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Os

neurotransmissores que medeiam grande parte das transmissões sinápticas no cérebro dos mamíferos são aminoácidos, como o GABA e o glutamato, constituindo os principais neurotransmissores inibidores e excitadores, respectivamente (MacNamara, 1996). O GABA é sintetizado em neurônios GABAérgicos a partir do glutamato pela ação da enzima ácido glutâmico descarboxilase (Kwan *et al.*, 2001). Liberado em até 40% de todas as sinapses, age em três receptores específicos: GABA-A, GABA-B e o recentemente caracterizado GABA-C. Dentre eles, o melhor compreendido talvez seja o GABA-C, que possui um poro de íon Cl<sup>-</sup> central e forma pentamérica composta pela combinação de cinco subunidades: a(1-6); b(1-3); d; g(1-3); e. Desta composição depende a distribuição, fisiologia e farmacologia do receptor (Kwan *et al.*, 2001). É neste poro central que o fenobarbital manifesta sua ação. Aumentando a duração média do canal aberto, faz-se com que ocorra um resultante aumento no influxo de íon Cl<sup>-</sup>, hiperpolarizando a membrana celular do neurônio pós-sináptico. Desta forma, consegue-se impedir a transmissão da atividade epiléptica. Alguns autores referem que o fármaco também pode ativar o receptor GABA-A diretamente, na ausência do GABA, o que explicaria suas propriedades sedativas (MacNamara, 1996).

O fenobarbital apresenta uma absorção completa, porém lenta, as concentrações máximas no plasma ocorrem várias horas depois de uma única dose. Ao iniciar o tratamento, demora-se cerca de 10 dias para atingir a faixa terapêutica e de 14 a 21 dias para atingir o estado de equilíbrio. Do total absorvido, cerca de 40 a 60% do fármaco ligam-se às proteínas plasmáticas, possui volume de distribuição de 0,5 L kg<sup>-1</sup> e meia vida de dois a seis dias no adulto, mais longa nos recém-nascidos e mais curta e variável nas crianças (Varona *et al.*, 2001).

O interesse na MT do fenobarbital, como procedimento de rotina, justifica-se pelo fato de apresentar margem terapêutica relativamente estreita (15 a 40 µg mL<sup>-1</sup>), pela possibilidade de precipitar crise de *status epilepticus* caso ocorra interrupção brusca na sua dosagem (Varona *et al.*, 2001) e pela variabilidade interindividual no que diz respeito à velocidade de metabolismo e *clearance*. Verificam-se as concentrações dos agentes antiepiléticos no plasma ou soro, somente após atingirem o estado de equilíbrio dinâmico (Gross, 1998), apresentando grande utilidade em algumas situações especiais, como em casos de falência renal ou hepática, com conseqüente eliminação prejudicada do fármaco; na gravidez; a cada novo ajuste de doses, quando se inicia a politerapia ou ainda quando há suspeita de

que o paciente não esteja cumprindo o tratamento. Este procedimento é inovador e de importância cada vez mais comprovada na farmacologia clínica e em laboratórios de toxicologia, pois esta prática correlaciona à medida da concentração do fármaco nos fluidos biológicos com as condições clínicas do paciente, avaliando se as dosagens ou seus intervalos necessitam de alterações (Soldin e Soldin, 2002). No caso do tratamento de pacientes com epilepsia, a MT é um recurso que pode auxiliar o clínico no ajuste de doses, por haver dificuldades de ajuste de posologia apenas por meio da clínica (Johannessen *et al.*, 2003) ou porque os sintomas e os sinais de toxicidade, muitas vezes, sobrepõem-se à sintomatologia do agravo.

Uma população constituída de 104 pacientes foi submetida à realização de 119 determinações séricas de fenobarbital em um laboratório de ensino de análises clínicas do Estado do Paraná, em 2004 e 2005. Dentre estas, 116 análises (97,4%) destinaram-se à MT do fármaco, um deles foi solicitado para avaliação da farmacodependência (0,9%) e os outros dois para análise de urgência (1,7%). As análises de urgência estão relacionadas aos casos de tentativas de suicídio, embora, nestes casos, o mais freqüente seja a pesquisa de barbitúricos na urina; nos dois casos foi solicitada a pesquisa no sangue dado o tempo decorrido entre a exposição e o atendimento do paciente.

Quanto à procedência dos pacientes (Figura 1), observa-se que, exceto um paciente, os demais pacientes atendidos pelo laboratório foram encaminhados por serviços públicos de saúde, principalmente por hospitais (52%), unidades básicas de saúde (45%) e também por serviços especializados (3%). O grande número de atendimentos provenientes de serviços públicos pode ser indicativo da carência de oferta de serviços especializados para o SUS, e se esse fato for verdadeiro, o acesso da população a este tipo de serviço deveria ser melhor discutido e alternativas deveriam ser discutidas junto aos órgãos e conselhos competentes.



Figura 1. Pacientes que realizaram exame de Monitorização Terapêutica, segundo o tipo de encaminhamento.

A Tabela 1 apresenta os resultados laboratoriais

de MT, de acordo com a faixa etária. Foram considerados neonatos (menos de um mês), bebês (um mês a um ano), crianças (dois a 14 anos), adolescentes e jovens (15 a 24 anos), adultos (25 a 59 anos) e idosos (60 anos e mais), conforme descrito e considerado no censo IBGE e pelo Programas e Projetos do Ministério da Saúde (Brasil, 2002).

**Tabela 1.** Resultados da Monitorização Terapêutica do fenobarbital em relação aos valores da faixa terapêutica (FT) e a idade.

Faixa Etária	Abaixo da FT	Dentro da FT	Acima da FT	Total
Menos de 1 mês	0	2	17	19
1 mês a 1 ano	2	6	8	16
2 anos a 14 anos	1	6	3	10
15 a 24 anos	3	12	0	15
25 a 59 anos	15	29	4	48
60 anos e mais	1	4	0	5
Indeterminado	1	0	2	3
Total	23	59	34	116

As concentrações séricas efetivas de fenobarbital consideradas foram 10-30  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para neonatos (Touw *et al.*, 2000) e 15-40  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para as demais categorias etárias, de acordo com recomendações dos 'kits' de reagentes utilizados nas análises (Abbott, 1992). Desta forma, verificou-se que 19,8% das determinações se encontravam abaixo da faixa terapêutica, 50,9% encontravam-se no intervalo considerado e 29,3% encontravam-se acima do esperado.

As faixas terapêuticas devem ser consideradas como um intervalo seguro para a administração do medicamento, porém convulsões epilêpticas podem ser satisfatoriamente controladas com níveis terapêuticos mais baixos e em não raros casos. Já existem evidências de que crises tônico-clônicas generalizadas são controladas por fenobarbital com concentrações plasmáticas mais baixas do que as requeridas para o controle de crises parciais (Eadie, 1998).

Resultados acima da faixa terapêutica não indicam obrigatoriamente a ocorrência de toxicidade. Em tratamentos crônicos, observaram-se valores bem maiores que os recomendados, sem manifestações de efeitos secundários, o que se deve ao desenvolvimento da tolerância (Varona *et al.*, 2001).

A toxicidade do fenobarbital, segundo a literatura consultada, pode ser observada em concentração sérica acima de 30  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , e a dose letal varia de acordo com muitos fatores, mas é provável que intoxicações graves ocorram com a ingestão de uma só vez de doses dez vezes maiores que a dose hipnótica total. Há casos de ingestão de doses muito maiores que a dose letal mínima estimada para

fenobarbital com recuperação do paciente. Isto deve-se ao desenvolvimento de tolerância, fenômeno que dificulta o estabelecimento da relação entre dose e resposta. A intoxicação provoca alteração da consciência e depressão dos centros respiratórios e vasomotores e, em casos agudos, cerca de 6,5% dos pacientes apresentam lesões na pele, e talvez o seu principal sinal seja o coma, entretanto isso não dispensa o diagnóstico laboratorial (Thornton e Lima, 2003).

A idade é um parâmetro que afeta a disposição dos fármacos no organismo desde o nascimento até a morte (Pons *et al.*, 2002). Em virtude da maturação biológica, a farmacocinética do fenobarbital em neonatos é diferente da observada em populações pediátricas e adultas. Nesta faixa etária, a absorção gastrointestinal mostra-se irregular (Perucca, 1995) 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 Kilograma de peso corporal para alcançar a concentração desejada (Perucca, 1995).

Com o decorrer do desenvolvimento do bebê, ocorre um aumento da atividade das enzimas metabolizadoras hepáticas e geralmente alcança níveis mais elevados do que em adultos durante poucas semanas ou meses de desenvolvimento pós-natal (Perucca, 1995). Para compensar o conseqüente aumento da eliminação, bebês e crianças necessitam de maiores doses de manutenção por Kilograma de peso corporal em relação à população adulta (Perucca, 1995).

Em nossos estudos, considerando a idade entre um mês e um ano, dentre as 16 determinações séricas realizadas, oito apresentaram níveis aumentados, seis enquadraram-se no intervalo considerado e dois pacientes encontravam-se abaixo da concentração esperada. Estes resultados desfavoráveis podem ser decorrentes da fase transitória no desenvolvimento do sistema enzimático, o qual apresenta variações interindividuais que também devem ser consideradas.

A maioria dos valores aumentados foi encontrada em bebês a partir dos seis meses de idade. A monitorização terapêutica, nesta fase, geralmente é requerida pelos clínicos para ajuste das novas dosagens, que possivelmente estariam sendo adotadas nestes casos. No entanto, nossos resultados demonstram que a maioria dos pacientes não tinha alcançado maturidade enzimática suficiente para as

doses usualmente prescritas de fenobarbital.

Como a variação farmacocinética nesta fase tende a ser maior do que na fase adulta, a individualização da dosagem é difícil e a monitorização terapêutica torna-se especialmente útil. As crianças, ao contrário dos neonatos, necessitam de uma dose maior do fármaco por peso para alcançar níveis séricos equivalentes aos dos adultos. Isto deve-se ao metabolismo hepático mais rápido e filtração glomerular aumentada. O encurtamento das meias-vidas de eliminação exige administrações mais frequentes (Rocha *et al.*, 2004) para manutenção dos níveis séricos adequados.

Crianças que desenvolveram epilepsia devem ser reavaliadas na adolescência, pois o metabolismo hepático tem sua velocidade reduzida a uma taxa similar à dos adultos, podendo acarretar aumento nas concentrações séricas (Brodie e French, 2000).

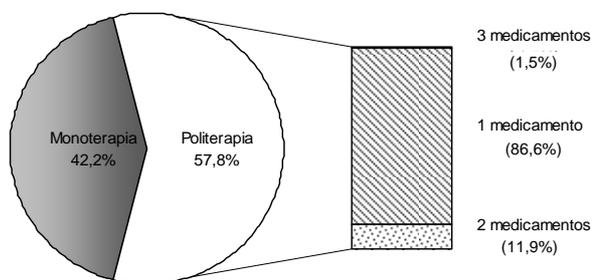
Os idosos são mais sensíveis a efeitos adversos cognitivos (Bergey, 2004) e possuem perfil clínico bem diferente dos pacientes adultos. Apresentam decréscimo na função renal e hepática, dependentes da idade. A ligação às proteínas plasmáticas também diminui consideravelmente, aumentando a fração livre dos fármacos que se liga a essas proteínas, o que pode contribuir para a toxicidade (Bergey, 2004). Portanto, a população idosa requer dosagens menores para atingir as mesmas concentrações séricas de fenobarbital que os adultos (Stephen e Brodie, 2000). Os dados obtidos indicam que as doses foram devidamente ajustadas, já que a maioria se encontrava no intervalo esperado. Estudo conduzido por Messina *et al.* (2005) comparou a farmacocinética do fenobarbital entre um grupo de 224 pacientes com idade entre 65 e 90 anos e um grupo-controle de 20 a 50 anos. Os autores verificaram que, embora os idosos tivessem recebido doses diárias mais baixas, a concentração sérica de fenobarbital foi similar à encontrada no grupo-controle, evidenciando as diferenças farmacocinéticas existentes entre as faixas etárias.

As crises epiléticas manifestam-se em proporções aproximadamente iguais no sexo masculino e feminino, conforme evidenciado neste trabalho, em que 43,1% se tratavam do sexo masculino e 56,9%, do sexo feminino, mas algumas considerações especiais devem fazer parte da conduta terapêutica em mulheres. O fenobarbital, por exemplo, provoca a diminuição das taxas hormonais, afeta o ciclo menstrual, o desenvolvimento sexual, aspectos de contracepção, a fertilidade, a menopausa e (Crawford e Lee, 1999); como os demais fármacos antiepiléticos de primeira geração, apresenta teratogenicidade em humanos e

animais (Yamatog, 2004).

A Figura 2 ilustra que a população estudada foi submetida a regimes terapêuticos diferenciados. Determinações séricas de fenobarbital em pacientes que fizeram uso do fármaco como único agente antiepilético (monoterapia) representaram 42,2% de todas as determinações, perfazendo um total de 49 exames. As demais análises foram equivalentes a 57,8% das determinações (67 exames), e realizadas enquanto os pacientes encontravam-se em regime de politerapia, ou seja, além de utilizar o fenobarbital, tinham associação com outros agentes antiepiléticos.

A monoterapia, além de propiciar maior adesão ao tratamento e diminuir a ocorrência de efeitos adversos, também evita a ocorrência de interações medicamentosas (Rocha *et al.*, 2004). 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, no entanto, 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.*, 2002).



**Figura 2.** Associações entre fármacos antiepiléticos em pacientes submetidos à monitorização terapêutica de fenobarbital.

Neste trabalho, observou-se que a frequência de associação é maior entre o fenobarbital e apenas um anticonvulsivante, representado pela fenitoína que esteve associada ao fenobarbital em 33 exames realizados. A carbamazepina também mostrou participação considerável, estando presente como fármaco adjunto em 16 casos. Em oito casos, o fenobarbital foi utilizado com o ácido valprílico e, em apenas um caso, foi associado com o clobazam. A associação com mais dois antiepiléticos foi mais frequente com fenitoína e carbamazepina (6%), mas também se observou a associação com ácido valprílico e fenitoína (3%), ácido valprílico e carbamazepina (1,5%), lamotrigina e clonazepam

(1,5%). A frequência de associação do fenobarbital com mais três anticonvulsivantes (ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína) foi de apenas 1,5%.

A maioria das interações entre agentes antiepilépticos resulta na indução ou inibição de enzimas metabolizadoras hepáticas. A fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital são potentes indutores enzimáticos, sendo este último o maior representante deste grupo. A administração destes medicamentos aumenta previsivelmente o metabolismo de outros que também sofrem biotransformação hepática (Faught, 2001).

No caso da administração conjunta de fenobarbital e fenitoína, ocorre inibição bidirecional, um inibe o metabolismo do outro, tornando necessária a monitorização e ajuste de ambas as doses (Patsalos et al., 2002). Baixas doses de fenobarbital induzem o metabolismo da fenitoína, diminuindo sua concentração, ao passo que altas doses de fenobarbital inibem competitivamente o metabolismo da fenitoína, aumentando, assim, sua concentração. A carbamazepina, por sua vez, tem seu metabolismo aumentado pelo fenobarbital e sua concentração plasmática diminuída, assim como sua eficácia (Patsalos et al., 2002).

A lamotrigina e o clonazepam não alteram significativamente o metabolismo de outros antiepilépticos (Faught, 2001). O ácido valpróico é capaz de aumentar as concentrações de fenobarbital por dois mecanismos, seja acidificando a urina e suprimindo sua excreção (Yamatogly, 2004), seja inibindo a sua biotransformação hepática (Patsalos et al., 2002). Pode ser necessário reduzir a dose de fenobarbital em até 80% dos pacientes para evitar sedação, sonolência ou até mesmo toxicidade. Quando associado à fenitoína, o ácido valpróico se mostra capaz de deslocá-la de ligações a proteínas plasmáticas, além de inibir seu metabolismo (Patsalos et al., 2002). Todos resultados desta pesquisa enquadraram-se no intervalo terapêutico, não havendo correlação com estes dados.

De acordo com o consenso de especialistas brasileiros, o clobazam deve ser um dos primeiros fármacos considerados na associação de terapias antiepilépticas, em decorrência de sua eficácia, excelente tolerabilidade e baixo custo (Betting et al., 2003), porém mostrou-se pouco prescrito à população estudada.

## Conclusão

A terapia antiepiléptica racional requer conhecimento da farmacologia clínica. Disfunções hepáticas ou renais, gravidez e variações farmacocinéticas entre as diferentes faixas etárias são

fatores que evidenciam a necessidade de se correlacionar a concentração do fármaco com o estado clínico do paciente mediante à monitorização terapêutica. No caso do fenobarbital, a prática também se justifica por apresentar margem terapêutica relativamente estreita, risco de estabelecimento de uma crise de *status epilepticus*, caso a interrupção do tratamento ocorra de forma brusca e, principalmente, se for administrado em regime de politerapia, uma vez que a combinação entre fármacos representa o maior problema na conduta terapêutica.

## Referências

- ABBOTT Laboratories. Assays Manual TDx/TDxFLx® Systems. *TDx® System Assays Manual: Phenobarbital II*. Abbott Park, IL: Abbott Laboratories, 1992.
- BERGEY, G.K. Initial treatment of epilepsy-special issues in treating the elderly. *Neurology*, Hagerstown, v. 63, n. 10, p. 40-48, 2004.
- BETTING, L.E. et al. Tratamento da epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. *Arq. Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 1045-1070, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Programas e projetos*. 2002. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/programa.htm>>. Acesso em: 10 jun. 2005.
- BRODIE, M.J.; FRENCH, J.A. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet*, London, v. 356, n. 9226, p. 323-329, 2000.
- BRUM, L.F.S.; ELISABETSKY, E. Antiepileptogenic properties of phenobarbital: behavior and neurochemical analysis. *Pharm. Biochem. Behav.*, Amsterdam, v. 67, p. 411-416, 2000.
- CRAWFORD, P.; LEE, P. Gender difference in management of epilepsy: what women are hearing. *Seizure*, Amsterdam, v. 8, n. 3, p. 135-139, 1999.
- EADIE, M.J. Therapeutic drug monitoring: antiepileptic drugs. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, London, v. 46, p. 185-193, 1998.
- EADIE, M.J. Therapeutic drug monitoring: antiepileptic drugs. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, London, v. 52, p. 11-20, 2001.
- ESPIRITO SANTO, J.L. et al. Epilepsia e crises não-epilépticas. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, Porto Alegre, v. 10, supl. 2, p. 29-33, 2004.
- FAUGHT, E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia*, Brussels, v. 42, suppl. 4, p. 19-23, 2001.
- GROSS, A.S. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, London, v. 46, n. 2, p. 95-99, 1998.
- JOHANNESSEN, S.I. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther. Drug Monit.*, Ontario, v. 25, n. 3, p. 347-363, 2003.
- KWAN, P.; BRODIE, M.J. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21<sup>st</sup> century: A critical review.

- Epilepsia*, Brussels, v. 45, n. 9, p. 1141-1149, 2004.
- KWAN, P. *et al.* The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol. Therapeut.*, [S.l.], v. 90, p. 21-34, 2001.
- LEPPIK, I.E. Issues in the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, Brussels, v. 42, suppl. 4, p. 1-6, 2001.
- MAcNAMARA, J.O. Fármacos eficazes no tratamento das epilepsias. In: LIMBIRD, L.E. *et al.* (Ed.). *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996. cap. 20, p. 335-353.
- MESSINA, S. *et al.* Phenobarbital pharmacokinetics in old age: a case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsia*, Brussels, v. 46, n. 3, p. 372-377, 2005.
- PATSALOS, P.N. *et al.* The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*, Brussels, v. 43, n. 4, p. 365-385, 2002.
- PEDLEY, A.T. As epilepsias. In: BENNET, J.C.; PLUM F. (Ed.). *Cecil: tratado de medicina interna*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. cap. 433, p. 2332-2345.
- PERUCCA, E. Pharmacological problems in the management of epilepsy in children. *Seizure*, Amsterdam, v. 4, n. 2, p. 139-143, 1995.
- PONS, G. *et al.* Potential benefit of bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther. Drug Monit.*, Ontario, v. 24, n. 1, p. 9-14, 2002.
- ROCHA, G.P. *et al.* Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. *J. Pediatr.*, Porto Alegre, v. 80, n. 2, p. 45-55, 2004.
- SENA, E.P. Drogas antiepilépticas. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 43, p. 404-410.
- SOLDIN, O.P.; SOLDIN, S.J. Therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther. Drug Monit.*, Ontario, v. 24, n. 1, p. 1-8, 2002.
- STEPHEN, L.J.; BRODIE, M.J. Epilepsy in elderly people. *Lancet*, London, v. 355, n. 9213, p. 1441-1446, 2000.
- THORNTON, M.G.A.; LIMA, I.V. Barbitúricos e benzodiazepínicos. In: ZANINI, A.C.; OGA, S. (Ed.). *Fundamentos de Toxicologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 4.4, p. 259-269.
- TOUW, D.J. *et al.* Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. *European J. Pharm. Sci.*, Washington, D.C., v. 12, n. 2, p. 111-116, 2000.
- VARONA, J. *et al.* Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el laboratorio. *Rev. Diagn. Biol.*, Las Rozas, v. 50, n. 1, p. 13-16, 2001.
- YAMATOGY, Y. Principles of antiepileptic drug treatment of epilepsy. *Psychiat. Clin. Neuros.*, Tokyo, v. 58, n. 3, p. 3-6, 2004.

Received on March 07, 2006.

Accepted on July 11, 2007.