

Farmacovigilância: Análise Comparativa dos Eventos Adversos das Drogas Antiepilépticas na Infância

Elisângela B. Aquino*, Maria Augusta Montenegro**, Carlos A. M. Guerreiro***, Marilisa M. Guerreiro****

Departamento de Neurologia – FCM/UNICAMP

RESUMO

Objetivos: Comparar os resultados obtidos através do levantamento de prontuários com os resultados obtidos através da aplicação formal de um questionário dirigido à presença de eventos adversos de drogas antiepilépticas. Correlacionar o número de eventos adversos com o uso de mono ou politerapia. **Metodologia:** Avaliamos 47 crianças consecutivas com diagnóstico de epilepsia em uso de droga antiepiléptica com dose estável por pelo menos três meses. O estudo foi realizado através de levantamento de prontuários médicos e aplicação de um questionário dirigido quanto à presença de eventos adversos, aplicado aos pais ou responsáveis. A análise estatística foi realizada através do teste do qui-quadrado. **Resultados:** A análise mostrou que os eventos adversos sonolência, apatia, irritação, alergia, hipertrofia/sangramento gengival, alopecia e alteração de peso foram identificados muito mais freqüentemente na entrevista direta com os responsáveis ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença entre análise de prontuários e entrevista para os eventos adversos ataxia, cefaléia, diplopia, dificuldade escolar, hipertricosose e alterações gastrintestinais. A correlação do número de efeitos colaterais com o uso de mono ou politerapia não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). **Conclusões:** A análise comparativa entre prontuários médicos e entrevista direta com pacientes/familiares mostra que eventos adversos como sonolência, apatia, irritação, alergia, hipertrofia/sangramento gengival, alopecia e alteração de peso são subestimados durante a consulta médica e registro no prontuário de rotina.

Unitermos: farmacovigilância, drogas antiepilépticas, epilepsia, infância.

ABSTRACT

Pharmacovigilance: comparative analysis of adverse events of antiepileptic drugs in childhood

Objective: To compare AED adverse events data obtained from charts with data obtained from interview with parents or caregivers. To correlate the number of adverse events in mono or polytherapy. **Methodology:** We evaluated 47 consecutive children with epilepsy receiving stable dose of AED for at least three months. Two semi-structured questionnaires were filled out for each child. Statistical analysis was performed using the chi-square test. **Results:** The analysis showed that somnolence, apathy, irritation, allergy, gum hypertrophy, hair loss and weight change were identified more frequently in direct interview ($p < 0.05$). There was no difference between the two questionnaires in relation to ataxia, headache, diplopia, learning difficulties, hypertrichosis and gastrointestinal complaints. There was no difference between the number of side-effects in mono or polytherapy ($p > 0.05$). **Conclusions:** Mild adverse events such as somnolence, apathy, irritation, allergy, gum hypertrophy, hair loss and weight change are underestimated on regular appointments.

Key words: pharmacovigilance, antiepileptic drugs, epilepsy, childhood.

* Estudante de Medicina,.

** Professor Doutor.

*** Professor Titular.

**** Professor Associado. Apoio: PIBIC/CNPq (Projeto de Iniciação Científica).

Received Oct. 11, 2004; accepted Nov. 22, 2004.

A maioria das epilepsias de início na infância tem curso benigno, embora exijam tratamento medicamentoso⁽¹⁻⁴⁾. O reconhecimento dos possíveis eventos adversos das drogas antiepilépticas (DAE) em crianças é de suma importância, não somente por tratar-se do manejo da epilepsia num delicado extremo da vida, mas também devido às implicações físicas, sociais e cognitivas do uso continuado de DAE⁽²⁾.

A decisão de se iniciar um tratamento ou não, principalmente nas epilepsias benignas, deve ser baseada em considerações risco-versus-benefício, tendo-se em vista a magnitude dos eventos adversos das DAE⁽⁵⁾. Entretanto, existem poucos dados na literatura quanto à incidência dos efeitos das DAE em crianças.

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de efeitos colaterais numa população de crianças com epilepsia e comparar os resultados obtidos através do levantamento de prontuários com os resultados obtidos através da aplicação formal de um questionário dirigido à presença de efeitos colaterais. Procuramos também correlacionar o número de eventos adversos com o uso de mono ou politerapia.

MÉTODO

Este estudo foi realizado no ambulatório de epilepsia infantil do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de março de 2003 a março de 2004. Avaliamos 47 crianças consecutivas que preenchiam os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de epilepsia; uso de DAE com doses estáveis há pelo menos três meses; assinatura do termo de consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de crise febril ou crise epiléptica única; crise epiléptica duvidosa (diagnóstico de epilepsia não definido); pacientes com diagnóstico de epilepsia, mas sem tratamento com DAE; alteração da dose de DAE há menos de três meses; não assinatura do termo de consentimento informado.

O estudo foi baseado em um questionário estruturado contendo informações sobre a ocorrência de eventos adversos: sonolência, apatia, irritação, alergia, alopecia, hipertrofia/sangramento gengival, alteração de peso, ataxia, cefaléia, diplopia, dificuldade escolar, hipertricrose e distúrbios gastrintestinais.

O mesmo questionário foi aplicado duas vezes. Na primeira vez o questionário foi aplicado pessoalmente com os pais das crianças no ambulatório. Em outra oportunidade, o mesmo questionário foi preenchido mediante as informações contidas nos prontuários dos pacientes. Este segundo preenchimento foi feito de forma aleatória e cega, em outro dia, sem a lembrança dos dados colhidos na primeira aplicação do questionário. Cada criança foi controlada dela mesma, ou seja, cada paciente teve dois questionários (semelhantes) preenchidos em ocasiões distintas e submetidos a posterior comparação.

nários (semelhantes) preenchidos em ocasiões distintas e submetidos a posterior comparação.

Procuramos também correlacionar o número de eventos adversos com o uso de mono ou politerapia.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste do qui-quadrado para verificar as diferenças entre os dois grupos (levantamento de prontuários e aplicação ativa do questionário).

RESULTADOS

Entre as 47 crianças avaliadas, 25 eram meninas. A idade variou entre 1 e 18 anos (média = 10,02 anos). A entrevista com os pais detectou a presença de eventos adversos em 44 pacientes, e a análise de prontuários em apenas 28 pacientes.

A frequência em que os questionários detectaram os eventos adversos estão na Tabela 1. A análise mostrou que os eventos adversos sonolência, apatia, irritação, alergia, hipertrofia/sangramento gengival, alopecia e alteração de peso foram identificados muito mais frequentemente na entrevista direta com os responsáveis ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença entre análise de prontuários e entrevista para os eventos adversos ataxia, cefaléia, diplopia, dificuldade escolar, hipertricrose e alterações gastrintestinais.

O Gráfico 1 mostra as DAE utilizadas.

A Tabela 2 mostra o tratamento de cada paciente com a relação das medicações utilizadas em cada caso, além dos efeitos colaterais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de eventos adversos e o uso de mono ou politerapia ($p = 0,696$).

Tabela 1. Frequência encontrada dos eventos adversos com informações

Eventos adversos	Preenchimento do questionário com prontuários	Aplicação ativa do questionário aos pais	P
Sonolência	13	24	0,021
Apatia	6	16	0,015
Irritação	10	23	0,005
Ataxia	5	9	0,237
Cefaléia	8	13	0,205
Diplopia	3	4	0,691
Dificuldade escolar	12	15	0,488
Alergia	1	7	0,026
Alteração gengival	5	16	0,006
Hipertricrose	2	7	0,080
Alopecia	1	8	0,01
Alteração de apetite	8	21	0,004
Alteração de peso	4	18	0,0007
Alteração gastro-intestinal	25	26	0,267

Tabela 2. Relação das drogas antiepilépticas e dos eventos adversos

Paciente	DAE	Eventos adversos
1	CBZ	sonolência, irritabilidade, cefaléia, diplopia, DE, GI
2	CLB	ataxia, cefaléia, hipertricose, alergia, HG, GI
3	TPM	sonolência
4	CBZ	cefaléia, DE
5	VPA/CLB	irritabilidade, cefaléia, DE, HG, GI
6	VPA	sonolência, GI
7	VPA	sonolência, HG, GI
8	CBZ	sonolência, irritabilidade, cefaléia, alergia, HG, GI
9	TPM/CLB	irritabilidade, DE, HG, alopecia, GI
10	PB	sonolência, irritabilidade, cefaléia, alergia, DE, HG, GI
11	VPA/CLB	sonolência, irritabilidade, GI
12	CBZ	irritabilidade, cefaléia, DE, HG, GI
13	VPA	irritabilidade, DE
14	VPA/CNZ	HG, alopecia, GI
15	PB	sonolência, DE, GI
16	CLB/VPA	sonolência, ataxia, diplopia, GI
17	VPA/CNZ	HG
18	CBZ/PB/CLB	sonolência, alergia, GI
19	VPA	alopécia, GI, HG
20	CBZ	sonolência, cefaléia, GI
21	CLB	sonolência, irritabilidade, diplopia, DE
22	VGB/CLB	sonolência
23	CBZ	sonolência, irritabilidade, cefaléia, alopecia, DE
24	VPA/NTZ	alopécia, HG, GI
25	VPA/NTZ	irritabilidade, hipertricose, DE, GI
26	CBZ	sonolência, irritabilidade, ataxia, hipertricose, HG, GI
27	PB/CLB/LTG	alergia, GI
28	TPM/CLB	irritabilidade, GI
29	CBZ	Irritabilidade, hipertricose, DE
30	CBZ/PB	irritabilidade, GI
31	VPA/PB	sonolência, GI irritabilidade, alopecia
32	VGB	GI
33	CBZ	sonolência, irritabilidade, DE, HG
34	CBZ	alergia, HG
35	CBZ	irritabilidade, HG
36	CNZ/CBZ/VPA	sonolência, ataxia, hipertricose, alopecia, HG
37	VPA	irritabilidade, ataxia, cefaléia, HG
38	CBZ	sonolência, ataxia, HG, alopecia
39	VPA/CLB/TPM	sonolência, ataxia, DE
40	CLB	irritabilidade, cefaléia, GI
41	CBZ	sonolência, irritabilidade, ataxia, GI
42	LTG/CLB/VPA	ataxia, cefaléia, HG, GI
43	VPA/DPH/LTG	sonolência, HG, GI
44	CBZ	sonolência, DE
45	CBZ/CLB	irritabilidade
46	DPH	irritabilidade, cefaléia, hipertricose, HG, GI
47	CBZ	diplopia, GI

DAE = droga antiepiléptica; CBZ = carbamazepina; CLB = clobazam; VPA = valproato; PB = fenobarbital; DPH = fenitoína; TPM = topiramato; LTG = lamotrigina; VGB = vigabatrina; NTZ = nitrazepam; CNZ = clonazepam; HG = hipertrofia gengival; DE = dificuldade escolar; GI = distúrbios gastrintestinais.

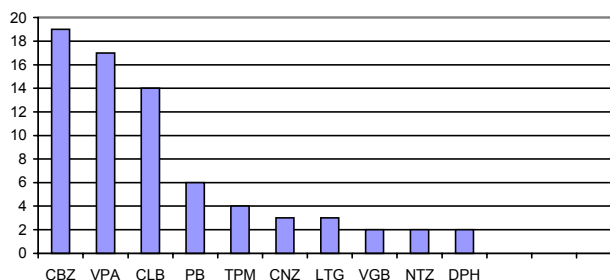


Gráfico 1. Drogas antiepilépticas em uso pelos pacientes avaliados no estudo

DISCUSSÃO

O uso crônico de DAE está associado a inúmeros eventos adversos, tanto em relação à neurotoxicidade quanto a efeitos sistêmicos^(6,7). Alguns efeitos colaterais observados com o uso das principais DAE são: diplopia, sonolência, cefaléia, náuseas, epigastralgia e rash cutâneo (carbamazepina); hiperplasia gengival, hirsutismo, sedação, alterações de memória e alterações neurotóxicas (fenitoína); aumento de peso, distúrbios gastrintestinais e queda de cabelos (valproato)⁽⁸⁻¹⁰⁾. As alterações cognitivas e comportamentais são mais incidentes entre as crianças epiléticas do que entre as não-epiléticas de mesma idade⁽¹¹⁻¹²⁾. Tais complicações são mais comumente vistas em crianças tratadas com fenobarbital e são de particular interesse, visto que as crianças estão rapidamente desenvolvendo suas funções cognitivas^(2,13). A causa dessas alterações parece ser multifatorial, entretanto várias são as investigações quanto à contribuição relativa de cada DAE.

Há uma ampla variedade de respostas adversas sistêmicas às DAE. Essas drogas podem interagir entre si quando empregada em politerapia nas epilepsias de difícil controle e podem interagir também com outras classes de drogas⁽⁵⁾. Por exemplo, o valproato pode interagir com ácido acetil-salicílico e acarretar insuficiência hepática em crianças; a interação de macrolídeos e carbamazepina está entre as mais comuns na infância⁽²⁾.

Nossos dados mostram que eventos adversos considerados mais graves, como ataxia, cefaléia, diplopia, dificuldade escolar, hipertricose e alterações gastrintestinais foram adequadamente registrados; ou seja, não houve diferença entre os dados obtidos na entrevista com os pais e os dados registrados no prontuário médico. Entretanto, sintomas como sonolência, apatia, irritação, alergia (rash cutâneo), hipertrofia/sangramento gengival, alopecia e alteração de peso foram sistematicamente negligenciados e não registrados adequadamente.

A realização do estudo em um hospital terciário com caráter de ensino pode ser responsável por parte deste achado. Alunos e médicos em treinamento podem não entender a necessidade do registro detalhado de tudo o

que foi discutido durante a consulta médica de rotina. Esses são dados preciosos não só para pesquisa científica como para a segurança do próprio paciente. Além disso, cada vez mais se valoriza a qualidade de vida e, estudos recentes mostram que a qualidade de vida do paciente com epilepsia está fortemente relacionada com a presença de efeitos adversos das DAE⁽¹⁴⁾.

Não encontramos diferença significativa entre o número de eventos adversos e o uso de mono ou politerapia. Este achado provavelmente difere dos dados da literatura⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ e pode ser explicado por dois motivos. Primeiro, a busca ativa de efeitos colaterais através de entrevista estruturada com questionário revela maior número de queixas, pois as manifestações leves muitas vezes não são relatadas espontaneamente durante uma consulta de rotina. Em outras palavras, os pais ou responsáveis costumam tolerar eventos adversos leves e, muitas vezes, até encaram com naturalidade a presença de algum efeito colateral sutil, não vendo a necessidade de relatá-lo ao médico se o tratamento estiver razoavelmente satisfatório. O outro motivo para explicar que não houve diferença do número de eventos adversos entre mono ou politerapia é a característica da nossa população. Os hospitais terciários costumam concentrar grande número de pacientes com epilepsia de difícil controle que requerem, muitas vezes, doses altas de medicações. Sabemos que muitos efeitos colaterais são dose-dependentes e, assim, doses mais altas têm maior chance de causarem manifestações indesejáveis. Isto pode explicar porque muitos de nossos pacientes em monoterapia tiveram vários eventos adversos.

Concluimos, assim, que a busca ativa com perguntas diretas sobre a ocorrência de eventos adversos deve ser feita de rotina e de forma mais intensa que a habitual. Os médicos devem estar alertas para o fato de que uma parte dos efeitos colaterais não são rotineiramente reportados pela família, seja porque o evento não foi valorizado ou porque não houve tempo suficiente para expressá-lo.

REFERÊNCIAS

1. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Considerações gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editores. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 1-10.
2. Willmore LJ, Dulac O. Use of antiepileptic drugs in children and the elderly. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p. 231-42.
3. Borges MA, Min LL, Guerreiro CAM, et al. Prevalência urbana da epilepsia: estudo populacional em São José do Rio Preto – cidade de médio porte do Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2-A):199-204.
4. Silva AESM, Guerreiro MM. Epilepsias benignas da infância. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editores. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 183-92.
5. Bourgeois BFD. Drug treatment of benign focal epilepsies in children. *Epilepsia* 2000; 41(8):1057-8.
6. Mattson RH. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 2):S13-S26.
7. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 2):S42-S52.
8. Ferrendelli JA. Concerns with antiepileptic drug initiation: safety, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2001; 42(Suppl 4):S28-S30.
9. Holland K. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19(2):313-45.
10. Jallon P, Piccard F. Body weight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf* 2001; 24(13):969-78.
11. Bourgeois BFD. Antiepileptic drugs, learning and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(9):913-21.
12. Bourgeois BFD, Prensky AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. Intelligence in epilepsy: A prospective study in children. *Annals of Neurology* 1983; 14:438-44.
13. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers; behavioral and cognitive aspects. *The Journal of Pediatrics* 1979; 95(3):361-5.
14. Gilliam F. Optimizing health outcome in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58(Suppl 5):S9-S20.
15. Bourgeois BF. Reducing overtreatment. *Epilepsy Res* 2002; 52:53-60.
16. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5:125-32.
17. Bourgeois BF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19 (Suppl 1):S15-24.

Endereço para correspondência:

Marilisa M. Guerreiro
 Departamento de Neurologia – FCM
 Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
 Caixa Postal 6111
 CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
 E-mail: mmmg@fcm.unicamp.br