

Artigo Original

Fenobarbital: efeito da intercambialidade sobre o perfil de efeito adverso, qualidade de vida e concentrações plasmáticas - um estudo piloto

Virgínia PAULA FRADE¹
Maria José NUNES PAIVA²
Isarita SAKAKIBARA³
Whocely VICTOR DE CASTRO¹
Vinícius SILVA BELO¹
Priscila de FREITAS LIMA⁴
André OLIVEIRA BALDON¹
Cristina SANCHES¹

Resumo

Introdução: O fenobarbital é um dos fármacos mais utilizados no tratamento da epilepsia, com diferentes formulações disponíveis atualmente no mercado. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da intercambialidade sobre o perfil de efeito adverso, qualidade de vida e concentrações plasmáticas antes e após a troca de formulações de fenobarbital em pacientes com epilepsia. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo antes e depois, em que foram incluídos pacientes adultos, com diagnóstico de epilepsia, em tratamento ambulatorial com fenobarbital. Os questionários *Adverse Events Profile Questionnaire* (AEP) e *Quality of Life in Epilepsy-31* (Qolie) foram aplicados antes e após a troca de marca de fenobarbital, bem como a determinação da concentração plasmática do mesmo. No primeiro encontro aplicou-se também o questionário "Produto Farmacêutico Intercambiável no Tratamento das Epilepsias". Testes físico-químicos para avaliar a qualidade dos comprimidos foram realizados de acordo com os parâmetros da farmacopeia brasileira. **Resultados:** A população foi composta por oito pacientes, seis eram do sexo feminino, com idade média de 51,4 (DP=5,4) anos e quatro não possuíam o primeiro grau completo. Dos entrevistados, seis não possuíam conhecimento dos três tipos de formulações de antiepilépticos existentes. Foram encontradas diferenças significativas para o domínio "Bem-estar emocional" de qualidade de vida antes e após a troca de formulação ($p=0,016$) e nenhum resultado significativo entre as frequências de efeitos adversos e concentrações plasmáticas. **Conclusão:** Os resultados encontrados sugerem a importância da farmacovigilância, além de poderem subsidiar novos estudos clínicos a respeito da intercambialidade entre antiepilépticos. Ademais, os testes físico-químicos apontam para a necessidade de fortalecer as ações de vigilância sanitária.

Palavras-chave: epilepsia, anticonvulsivantes, fenobarbital.

Phenobarbital: effect of interchangeability on the profile of adverse effect, on quality of life and on plasma concentrations - a pilot study

Abstract

Introduction: Phenobarbital is one of the drugs most used in the treatment of epilepsy, with different formulations available on the market today. **Objectives:** The objective of this study was to evaluate the effect of interchangeability on the profile of the adverse effect, on quality of life and on plasma concentrations before and after the exchange of phenobarbital formulations in patients with epilepsy. **Methods:** This is a before and after study, in which adult patients with a diagnosis of epilepsy were included in outpatient treatment with phenobarbital. The Adverse Events Profile (AEP) and Quality of Life in Epilepsy-31 (QOLIE) questionnaires were applied before and after the brand change in phenobarbital, as well as the determination of the plasma concentration of phenobarbital. In the first meeting, the "Interchangeable Pharmaceutical Product in the Treatment of Epilepsy" questionnaire was also applied. Physical-chemical tests to evaluate the quality of the tablets were performed according to the parameters of the Brazilian pharmacopoeia. **Results:** The population was composed of eight patients; six were females, with a mean age of 51.4 (SD=5.4) years old and four did not have a full first degree. Of the interviewees, six had no knowledge of the three types of existing antiepileptic formulations. Significant differences were found for the "Emotional wellbeing" domain of quality of life before and after the formulation change ($p=0.016$) and no significant difference between frequencies of adverse effects and plasma concentrations. **Conclusion:** The results suggest the importance of pharmacovigilance, in addition to being able to subsidize new clinical studies regarding the interchangeability between antiepileptics. In addition, the physical-chemical tests point to the need to strengthen health surveillance actions.

Keywords: epilepsy, anticonvulsant, phenobarbital.

1 Universidade Federal de São João del Rei
2 Universidade Federal de Minas Gerais
3 Universidade Federal de Alfenas
4 Centro Universitário Barão de Mauá Ribeirão Preto/SP

Submetido em: 27/03/18
Reapresentado em: 10/08/18
Aceito em: 30/03/19
Blind reviewers

DOI: 10.30968/rbfhss.2019.101.0410
ISSN online: 2316-7750

Autor Correspondente:
Virgínia Paula Frade
virginiafrade20@yahoo.com.br

Introdução

O diagnóstico e tratamento da epilepsia provocam um grande impacto na vida do paciente e de seus familiares. O principal objetivo do tratamento da doença é a ausência de crises com o mínimo de efeitos tóxicos^{1,2}. Na prática clínica, a intercambialidade entre diferentes formulações de antiepilépticos disponíveis no mercado preocupa os usuários, profissionais da saúde e pesquisadores^{3,4}.

No Brasil, a legislação referente à bioequivalência permite intercambialidade entre formulações genéricas e similares com seus respectivos homólogos de marca⁵. No ano de 2014, a intercambialidade entre um medicamento de referência e um similar ficou bem definida pela RDC 58/2014⁶.

Contudo, há evidências de que pequenas diferenças na biodisponibilidade entre produtos, mesmo aquelas dentro da estreita variação permitida que determinam bioequivalência, podem levar a resultados clínicos adversos quando se alternam a marca dos medicamentos, principalmente aqueles com estreito intervalo terapêutico, como é o caso do fenobarbital⁷. Além do estreito intervalo terapêutico, características como pouca solubilidade em água e cinética não linear também dificultam sua intercambialidade^{8,9}. Com base nisso, a Associação Brasileira de Epilepsia (ABE) propôs que os antiepilépticos fossem considerados um grupo especial em relação às Políticas Públicas de Medicamentos Genéricos e Similares, apesar do baixo impacto financeiro gerado por tais formulações^{10,11}.

Entretanto, diferenças clínicas entre medicamentos de referência, genéricos e similares não têm sido consistentemente confirmadas por dados de ensaios clínicos^{10,12}. São poucos os estudos controlados acerca dos efeitos adversos ou descompensação clínica no momento da substituição e as evidências são baseadas principalmente na opinião de especialistas⁷. Desta maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da intercambialidade sobre o perfil de efeito adverso, qualidade de vida e concentrações plasmáticas antes e após a troca de formulações de fenobarbital em pacientes com epilepsia.

Método

Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo antes e depois, em que houve dois encontros, sendo um antes e outro após a troca de marca/laboratório do fenobarbital.

Contexto

O presente estudo foi realizado no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da cidade de Divinópolis, estado de Minas Gerais, Brasil, o qual possui cerca de 18 mil pacientes cadastrados, usuários atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

Os pacientes foram recrutados durante o período de quatro meses por conveniência. O intervalo de tempo entre a primeira e a segunda visita do estudo variou de seis a 12 meses, correspondendo ao tempo mínimo necessário para que uma possível troca de formulações ocorra, baseado no sistema de compras do município.

Recrutamento dos participantes

Foram considerados elegíveis todos os pacientes com consultas médicas agendadas no CAPS. Foram incluídos na pesquisa aqueles que atendessem aos seguintes critérios: 1) idade igual ou superior a 18 anos 2) em uso de fenobarbital para tratamento de epilepsia há pelo menos cinco semanas, fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os critérios de exclusão foram: 1) gestantes e lactantes.

Primeiramente, foram identificados os pacientes com epilepsia em uso de fenobarbital através de prontuário médico. Por meio de agenda de consulta médica disponível na unidade de saúde, verificava-se quais deles teriam consultas agendadas durante o período de recrutamento. Os potenciais participantes eram então convidados a participar do estudo via telefone, sete dias antes de sua próxima consulta médica, que consistiria também do primeiro encontro com o pesquisador.

Os participantes foram orientados quanto à necessidade de coleta de sangue e sobre a aplicação de quatro instrumentos de pesquisa, além de serem orientados para que levassem a caixa ou cartela do medicamento no dia do encontro, para que informações sobre o fabricante, lote e validade do mesmo fossem registradas. No momento da coleta de sangue foi registrado o horário em que o participante tomava o medicamento e o horário de sua última ingestão.

No segundo encontro, cerca de seis meses a um ano após o primeiro encontro, um novo contato telefônico foi realizado com os participantes para que o procedimento fosse repetido. Foram excluídos nesta etapa indivíduos que: 1) não utilizavam mais o antiepiléptico, 2) não trocaram de marca/laboratório no período da pesquisa.

Instrumentos de coleta de dados

O primeiro questionário aplicado foi "Produto Farmacêutico Intercambiável no Tratamento das Epilepsias", que consiste de onze questões¹⁰. Sete questões avaliam o conhecimento dos participantes a respeito dos três tipos de formulações de antiepilépticos existentes, sendo elas: de referência, genéricas e similares. Para estas, foi feito um gabarito, o qual foi corrigido e pontuado, variando de 0 a 100%. Quatro são relacionadas a evidências de mudanças clínicas durante trocas anteriores de tais formulações, avaliadas por meio de perguntas sobre aumento de efeitos adversos e/ou crises advindas a estas mudanças. Este instrumento foi aplicado apenas no primeiro encontro.

O segundo questionário foi *Adverse Events Profile* (AEP), que avalia quantitativamente os efeitos adversos dos antiepilépticos mais referidos pelos pacientes nas últimas quatro semanas. Ele possui um escore total de 19 a 76 pontos, em que é atribuído 4 pontos quando o efeito ocorre frequentemente, 3 quando ocorre de vez em quando, 2 quando o efeito é raro e 1 quando o mesmo nunca ocorreu. Escores mais elevados indicam maior frequência de efeitos adversos¹³.

O terceiro instrumento aplicado foi *Quality of Life in Epilepsy-31* (QOLIE31), que avalia a qualidade de vida do paciente com epilepsia com base na sua percepção, também das últimas quatro semanas. Nele, o participante classifica sua qualidade de vida e responde a perguntas sobre sua disposição, nervosismo, preocupação com crises, diminuição das atividades sociais, dentre outras. O escore varia de 0 a 100 pontos, sendo que maiores valores indicam melhor qualidade de vida¹⁴. Estes dois questionários foram aplicados nos dois encontros do estudo.

Monitorização terapêutica do fenobarbital

Realizou-se a determinação das concentrações plasmáticas de fenobarbital nos pacientes antes e após a troca de marca/laboratório. Foi realizada coleta seriada de duas amostras sanguíneas, com intervalos de 30 a 60 minutos (3 mL cada, no intervalo de dose), nos dois encontros. Executou-se a separação do plasma em centrífuga a 2000 rpm durante 20 minutos e as amostras foram identificadas e mantidas em freezer a -20°C até a data da análise. A quantificação do fármaco em matriz biológica foi realizada através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção de ultravioleta (UV) conforme Queiroz et al., 2000¹⁵, com equação linear $y = 36185x + 102009$, $R^2 = 0,9983$.

Utilizou-se como valores de referência para as concentrações plasmáticas no vale o intervalo de 15 a 40 µg/mL¹⁶.

Estimativa das concentrações plasmáticas no vale

Para estimar se o paciente estava dentro ou fora da faixa terapêutica, a concentração plasmática no vale foi prevista através da seguinte equação:

$$C_{\min} = e^{-[Kel(T_2 - T_1) - \ln C_1]}$$
, em que: Kel = constante de eliminação (calculada duas horas após a administração); T_2 = hora de acordo com a frequência de dose administrada; T_1 = hora da primeira coleta em relação à dose administrada; $\ln C_1$ = logaritmo natural da concentração plasmática da primeira coleta¹⁷.

Avaliação da qualidade dos comprimidos de fenobarbital

Avaliou-se a qualidade dos comprimidos do lote de fenobarbital genérico utilizado pelos participantes durante o período em que ocorreu o segundo encontro, distribuídos pelo sistema de saúde do município, e de seu homólogo de marca disponível no mercado durante o mesmo período. A substância química de referência utilizada foi da Harmna Finochem Ltd., lote 0809003 e teor declarado de 99,62%. Todos os ensaios realizados seguiram os parâmetros da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, sendo eles: determinação de peso, teste de friabilidade, teste de dureza, uniformidade de dose unitária (através do método de uniformidade de conteúdo), teste de dissolução e doseamento. No teste de doseamento utilizou-se o método de espectrofotometria no ultravioleta^{18,19}.

Análise estatística

Para registro e análise dos dados, foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 19. O padrão de distribuição dos mesmos foi analisado por meio de gráficos de quantis normais e pelo teste de Shappiro. As diferenças nos valores de todas as variáveis quantificadas antes e após a troca de marca foram analisadas por meio do teste de Wilcoxon, utilizando-se um nível de significância de 5%.

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São João Del-Rei (CAAE: Parecer nº 461.538).

Resultados

Das 18 mil pessoas cadastradas no CAPS, 116 utilizavam fenobarbital e, dentre todos os pacientes com consultas médicas agendadas no período de coleta de dados, 15 aceitaram participar do estudo, os quais preencheram os critérios de inclusão. O principal motivo de recusa foi devido ao fato de ter que se realizar duas coletas sanguíneas. Destes, 53,3% (n=8) concluíram as duas etapas. Houve quatro perdas de seguimento, sendo três do sexo masculino e uma do sexo feminino. Destes, um paciente mudou de município, um se recusou a participar novamente e dois não foram encontrados. Três pacientes foram excluídos por não terem realizado troca de marca/laboratório. A determinação das concentrações plasmáticas foi realizada nos dois encontros, em seis pessoas, as quais aceitaram a realização da coleta.

As pessoas que concluíram a pesquisa possuíam idade média de 51,4 anos (DP=5,4), seis eram do sexo feminino e quatro dos respondentes sobre escolaridade não possuíam o primeiro grau completo (Tabela 01).

Em relação ao conhecimento dos três tipos de formulações de antiepilépticos existentes (de referência, genérica e similar), a média de acertos foi de 52,4% e apenas 46,7% das pessoas entrevistadas acertaram 50,0% ou mais das questões.

Tabela 1. Dados sociodemográficos dos pacientes em uso de fenobarbital (n=8)

Variáveis	Frequência (n)
Sexo	
Masculino	2
Feminino	6
Idade (anos)	
18-59	7
60 ou mais	1
Escolaridade (n=6)	
Primeiro grau incompleto	4
Segundo grau completo	2

Dos entrevistados, seis relataram receber o antiepiléptico com nomes diferentes daqueles prescritos por seu médico e três admitiram a troca de nomes/laboratórios durante o último ano. Destes, dois declararam aumento de crises e dois aumento de efeitos adversos após alguma mudança.

Ao avaliar a frequência de efeitos adversos, qualidade de vida e concentrações no vale antes e após a troca de marca/laboratório, notou-se diferenças significativas apenas no domínio "Bem-estar emocional" da Qualidade de vida (p=0,016), em que os pacientes apresentaram menores escores após a substituição (Tabela 03).

Dos concluintes do estudo com amostras sanguíneas em ambos os encontros (n=6), apenas um estava dentro da faixa terapêutica (15 a 40 µg/mL) e os demais se encontravam em subterapia. Duas pessoas alteraram os níveis plasmáticos entre os encontros, sendo que uma passou de nível terapêutico a subterapia e outra de subterapia a nível terapêutico. Contudo, não houve diferença significativa entre as concentrações antes (mediana (AIQ)=7,03 (11,22)) e após a troca de marca (mediana (AIQ)=6,80 (13,12); p=0,688).

Ademais, observou-se melhora no perfil de efeito adverso em três pacientes e piora em quatro deles após a troca (Tabela 02).

Tabela 2. Análise do perfil de efeito adverso dos pacientes em uso de fenobarbital antes e após a troca de marca/laboratório (n=8)

Variável	Primeiro encontro Mediana (AIQ)	Segundo encontro Mediana (AIQ)	p valor*
Dificuldade de equilíbrio do corpo	2.5(3.0)	3.5(2.5)	1.000
Cansaço	3.0(3.0)	2.5(2.8)	1.000
Agitação	4.0(0.8)	3.5(2.5)	0.688
Nervosismo e/ou agressividade	4.0(1.8)	4.0(2.3)	1.000
Vontade de agredir	1.0(1.8)	2.0(3.0)	0.250
Dor de cabeça	3.0(2.8)	2.5(2.8)	0.625
Queda de cabelo	2.5(3.0)	4.0(3.0)	1.000
Problemas na pele (espinhas e alergia)	1.0(0.0)	1.0(0.0)	1.000
Visão dupla ou borrada	3.0(3.0)	2.5(3.0)	1.000
Irritação no estômago	1.0(2.5)	1.0(0.8)	0.625
Dificuldade de concentração	2.5(3.0)	4.0(2.5)	0.625
Problemas na boca ou na gengiva	1.0(2.3)	1.0(0.0)	0.500
Tremor nas mãos	1.0(1.5)	2.0(1.8)	0.688
Ganho de peso	1.5(1.8)	1.0(0.8)	0.625
Tontura	2.5(2.8)	3.0(2.8)	1.000
Sonolência	3.0(2.8)	4.0(1.0)	0.375
Depressão	3.0(2.5)	4.0(2.8)	0.688
Problemas de memória	4.0(2.8)	4.0(2.5)	1.000
Sono perturbado/interrompido	1.0(2.8)	1.0(3.0)	1.000
Total Efeito Adverso	41.5(18.8)	45.5(7.5)	0.727

AIQ = Amplitude interquartil; *Teste de Wilcoxon.

Tabela 3. Análise da qualidade de vida dos pacientes em uso de fenobarbital antes e após a troca de marca/laboratório (n=8)

Variável	Primeiro encontro Mediana (AIQ)	Segundo encontro Mediana (AIQ)	p valor*
Preocupação com as crises	13.5(85.3)	40.0(53.8)	0.453
Efeitos adversos	60.8(83.3)	37.5(100.0)	1.000
Função social	49.5(56.3)	40.0(33.8)	0.727
Função cognitiva	58.0(62.3)	16.7(73.6)	0.453
Vitalidade (Energia)	47.5(42.5)	20.0(76.3)	0.453
Bem-estar emocional	58.0(49.0)	34.0(46.0)	0.016
Qualidade de vida geral	57.5(39.4)	50.0(21.9)	0.727
Escore total	48.2(49.6)	33.5(36.0)	0.727

AIQ = Amplitude interquartil; *Teste de Wilcoxon.

Em relação aos testes físico-químicos, ambos produtos de fenobarbital analisados cumpriram com as especificações técnicas de determinação de peso preconizadas, sendo que nenhuma unidade apresentou variação $\pm 7,5\%$. No teste de desintegração, tanto o medicamento genérico quanto o de referência se desintegraram antes de 30 minutos e no teste de friabilidade ambos apresentaram perda de peso inferior a 1,5% (Tabela 04).

No teste de doseamento, tanto o medicamento genérico quanto o de referência apresentaram teores dentro dos limites especificados. Enquanto que no teste de uniformidade de conteúdo, apenas o fenobarbital genérico apresentou valores dentro preconizado. Ao realizar-se o teste de dissolução, notou-se que tanto o medicamento genérico quanto o de referência apresentaram valores das unidades individuais maiores que 75% em 45 minutos, estando, desta maneira, em conformidade com o teste (Tabela 05).

Tabela 4. Determinação de peso, dureza, desintegração e friabilidade dos comprimidos de fenobarbital genérico e de referência, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição.

Teste	Especificações	Fenobarbital referência	Fenobarbital genérico
Determinação de peso (mg) (n = 20)	Limite de variação de $\pm 7,5\%$	De acordo (80,00 \pm 12,46)	De acordo (-2,51 a 3,37)
Dureza (N) (n=10)	Teste informativo	80,00 \pm 12,46	58,50 \pm 6,0
Desintegração (n=6)	Todas as unidades se desintegram em no máximo 30 minutos.	De acordo	De acordo
Friabilidade (%) (n=20)	Perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.	De acordo (0,19)	De acordo (0,24)

Tabela 5. Uniformidade de conteúdo, doseamento e dissolução dos comprimidos de fenobarbital genérico e de referência, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição.

Teste	Especificações	Fenobarbital referência	Fenobarbital genérico
Uniformidade de conteúdo (VA) (mg)	10 unidades: VA não maior que L1 30 unidades: VA não maior que L1 e quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual menor que $(1 - L2 \times 0,01) M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01) M$. L1=15 e L2=25	VA=27,0**; (419,0-491,0)	De acordo VA=14,5*; (420,0-503,0)
Doseamento (%) (n=10)	90,0 a 110,0	96,0	94,5
Dissolução (%)	Não menos que 75,0% da quantidade declarada se dissolve em 45 minutos.	De acordo (88,6 a 100,9)	De acordo (99,9 a 113,2)

VA= valor de aceitação; L1=15; L2=25; *VA para 10 unidades testadas; **VA para 30 unidades testadas

Discussão

O presente estudo avaliou os efeitos da intercambialidade de formulações de fenobarbital em pacientes com epilepsia, e, apesar de potenciais problemas observados pelos pacientes devido à substituição do antiepiléptico, não foram encontradas diferenças significativas no perfil de efeito adverso e concentração no vale antes e após a troca.

Os possíveis problemas relacionados à substituição incluem emergência de efeitos adversos, aumento da frequência de crises, além de problemas relacionados à bioequivalência³²⁰. Observou-se, no presente estudo, que a troca de marca/laboratório de fenobarbital foi frequente entre os participantes e que, apesar de relatado no primeiro encontro de aumento de efeitos adversos e de crises após uma substituição, a maioria dos entrevistados não tinha conhecimento a respeito dos três tipos de formulações existentes (genérica, similar e de referência) para o tratamento da epilepsia. Adicionalmente, foram encontradas diferenças significativas antes e após a substituição apenas para um domínio de qualidade de vida. Todavia, encontraram-se resultados divergentes entre o medicamento genérico analisado e referência nos testes que avaliaram sua qualidade.

De acordo com os testes físico-químicos, a qualidade do fenobarbital genérico foi comprovada por todos os testes realizados. Enquanto que o medicamento de referência estava em desacordo com o teste de uniformidade de conteúdo. Tamizi *et al.* (2012)²¹ encontraram resultados semelhantes em um dos produtos de fenobarbital por eles testados, porém a comprovação de que ele não era uniforme foi entre comprimidos de um mesmo lote. Nizard *et al.* (2016)²² também demonstraram uma amostra do medicamento genérico fora dos limites, entretanto apenas o primeiro estágio do teste foi realizado, devido à falta de comprimidos suficientes. Segundo Couto & Tavares (2011)²³, a análise da uniformidade de conteúdo é extremamente importante, uma vez que assegura a quantidade de princípio ativo presente na formulação que será administrada. Um desvio na dosagem pode levar a uma perda de eficácia e/ou segurança do medicamento, especialmente naqueles de estreita faixa terapêutica, como é o caso dos antiepilépticos²³. Desta forma, faz-se necessária uma maior atenção na avaliação dos produtos fabricados, para que o produto acabado que chega até o usuário possua a qualidade desejada; uma vez que divergências até mesmo entre comprimidos de um mesmo lote foram observadas, demonstrando a não intercambialidade intra-lote.

Ao se avaliar diferenças nos domínios da qualidade de vida antes e após a troca de marca/laboratório, percebeu-se que antes da substituição os pacientes apresentaram maiores escores no domínio Bem-estar emocional. Segundo Perucca & Tomson (2011)²⁴, a melhora da qualidade de vida ocorre com a redução da frequência das crises e da gravidade dos efeitos adversos aos quais as pessoas com

epilepsia estão expostas, o que não foi observado após a troca. Girolineto *et al.* (2012)⁴, que avaliou este efeito em pacientes em uso de lamotrigina, concluíram que a intercambialidade dificulta a manutenção de escores altos nos domínios da qualidade de vida, o que se deve à probabilidade de aumento do número de crises, presença de efeitos adversos e mudanças na concentração plasmática.

Apesar de não haver diferenças significativas entre os encontros, notou-se grande variabilidade nas concentrações no vale e alterações dos níveis plasmáticos. Atif *et al.* (2016)³ apontam que a monitorização de concentrações séricas de antiepilépticos coletadas durante uma substituição oferece a oportunidade de avaliar a bioequivalência em cuidados de rotina, além de identificar formulações de potencial risco para o paciente. No entanto, os estudos existentes baseados na troca de marca apresentam resultados contraditórios²⁵⁻²⁶. Segundo Stepanova & Beran (2015)²⁷, a substituição de um antiepiléptico de marca por um genérico pode flutuar consideravelmente, ou até mesmo por fármacos de fornecedores diferentes, resultando em disponibilidade alterada. Por outro lado, a substituição entre dois genéricos ainda não é recomendada devido à indisponibilidade de dados de bioequivalência³. Sendo assim, destaca-se a importância de mais estudos controlados baseados na substituição de antiepilépticos, incluindo trocas entre genéricos, os quais são escassos.

A intercambialidade entre medicamentos antiepilépticos tem sido amplamente discutida, especialmente pelo fato de que não se consegue comprovar o que é observado na prática clínica antes e após uma substituição. Girolineto *et al.* (2012)⁴ apontam que a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos podem sofrer alterações, o que é relevante na epilepsia, visto que uma pequena variação pode promover aumento de efeitos adversos ou de crises, o que ocorre devido ao estreito índice terapêutico dos antiepilépticos. Desta maneira, acredita-se que, independente da formulação a ser utilizada, a intercambialidade entre antiepilépticos pode comprometer o controle da doença^{4,28}.

O presente estudo apresenta limitações, tais como o pequeno tamanho amostral, que ocorreu devido à falta de medicamentos no sistema de saúde durante o período de coletas dos dados, além do fato de que a amostra foi de resposta voluntária. Para mais, os testes a fim de avaliar a qualidade dos comprimidos de fenobarbital foram realizados apenas com um lote de uma das formulações que foram distribuídas na cidade, não podendo estender-se às demais. O fato de os pacientes manterem estoques de medicamento em casa, muitas vezes misturando lotes, também foi um fator limitante. Ademais, não houve controle de fatores que poderiam influenciar a maior variação encontrada no domínio "Bem estar emocional" de qualidade de vida. Por outro lado, é importante destacar as potencialidades do trabalho, que dentre elas pode-se citar que poucos estudos investigam concentrações plasmáticas e controle de crises após uma substituição. Além disto, aqueles que confirmam bioequivalência são limitados aos testes padrões impostos pelas agências reguladoras²⁶.

Conclusões

Apesar de potenciais problemas relatados pelos pacientes, a ausência de diferenças significativas entre perfil de efeito adverso e concentração plasmática antes e após a troca de marca de fenobarbital aponta para a necessidade de novos estudos clínicos a respeito da intercambiabilidade entre antiepilépticos. Ademais, os testes físico-químicos apontam para a necessidade de fortalecer as ações de vigilância sanitária e um maior cuidado com o produto acabado que chega até o usuário.

Fontes de financiamento

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Colaboradores:

Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados: VPF, MJNP, WVC, VSB e CS.

Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual : VPF, MJNP, IMS, PFL, AOB, CS.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), ao Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da cidade de Divinópolis e à Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), em particular à Doutora Patrícia Penido Maia.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

1. Reeta KH, Mehla J, Grupta YK. Curcumin is protective against phenytoin-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Brain Research*. 2009; 1301:52-60.
2. Da Costa AR, Corrêa PC, Partata AK. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. *Revista Científica do ITPAC*. 2012;5(3).
3. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springer Plus*. 2016;5(82):1-8.
4. Girolineto BMP, Junior VA, Sakamoto AC, *et al.* Interchangeability among therapeutic equivalents of lamotrigine: evaluation of quality of life. *Braz. J. Pharm. Sci*. 2012;48(1):95-102.
5. BRASIL. RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. *Diário Oficial da União, Brasília, nº 154, seção 1, p.36, 12 de agosto de 2010.*
6. BRASIL. RDC nº 58 de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambiabilidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. *Diário Oficial da União, Brasília, nº 197, seção 1, p.659, 13 de outubro de 2014.*
7. Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, *et al.* Refilling and Switching of Antiepileptic Drugs and Seizure-Related Events. *Clin. Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 88:347-353.
8. Yacubian EMT. Medicamentos genéricos no tratamento das epilepsias: uma reflexão. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol*. 2007;13(3):127-130.
9. Trinka E, Kramer G, Graf M. Requirements for generic antiepileptic medicines: a clinical perspective. *Journal of Neurology*. 2011; 258:2128-2132.
10. Guillhoto LMFF, Alexandre V, Martins HH, *et al.* Há Riscos na Utilização de Diferentes Formulações de Drogas Antiepilépticas? Relato da ABE através de entrevista de pessoas com epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol (Porto Alegre)*. 2009;15(1):41-49.
11. Pasternak E, Alyautdin R, Asetskeya I, *et al.* Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27(S1):S31-S32
12. Lopes RA, Neves FAR. Metanálise de estudos de bioequivalência: a intercambiabilidade de genéricos e similares que contém Hidroclorotiazida é possível, mas não àqueles com Maleato de Enalapril. *J. Bras. Nefrol*. 2010;32(2):173-181.
13. Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, *et al.* Are adverse effects of antiepileptic drugs diferente in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy & Behavior (Nova York)*. 2011;22(3):511-517.
14. Da Silva TI, Ciconelli RM, Alonso NB, *et al.* Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy & behavior (San Diego)*. 2007;10(2):234-241.
15. Queiroz MEC, Silva SM, Carvalho D. Simultaneous determination of six antiepileptic drugs by high-performance liquid chromatograph. *Rev Bras Toxicol*. 2000;13(2):35-40.
16. Pastore ME, Ofuchi AS, Nishiyama P. Monitorização terapêutica de fenobarbital. *Acta Sci Health Sci*. 2007;29(2):125-131.
17. Winter ME. Part 1 Basic Principles-Maximum and Minimum Plasma Concentrations. In: Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. India: Wolters Kluwer Health; 2009. p.54-57.
18. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b. 548p. v.1.
19. Brasil. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010c. 546p. v.2.
20. Alyautdin RN, Romanov BK, Pasternak EYu, *et al.* Analysis os Factors Influencing the Interchangeability of Antiepileptic Drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50(3):181-184.
21. Tamizi E, Javadzadeh Y, Jabaribar F, *et al.* Quality control of some antiepileptic drugs in the Iranian pharmaceutical Market. *Biomedicine International Journals*. 2012;3(2):1-17.
22. Nizard M, Jost J, Tanamasoandro R, Andriambololona R, *et al.* Overview of accessibility and quality of antiepileptic drugs in Madagascar. *Seizure*. 2016; 41:134-140.
23. Couto AG, Tavares RC. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(1):263-268.
24. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011; 10:446-456.
25. Rahman MM, Alatawi Y, Cheng N, *et al.* Comparison of brand versus generic antiepileptic drug adverse event reporting rates in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsy Research*. 2017; 135:71-78.
26. Jankovic SM, Ristic DI. Is bioavailability altered in generic versus brand anticonvulsants? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2015;11(3):329-332.
27. Stepanova D, Beran RG. The benefits of antiepileptic drug (AED) blood level monitoring to complement clinical management of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2015; 42:7-9.
28. Bialer M. Generic Products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is It an Issue? *Epilepsia*. 2007;48(10):1825-1832.