

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA**

**Perfil farmacoterapêutico de pacientes com epilepsia
farmacorresistente: análise da prescrição, acesso e adesão ao
tratamento proposto**

PAULA SOUSA FRANÇA MENCUCINI

Porto Alegre, 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

**Perfil farmacoterapêutico de pacientes com epilepsia
farmacorresistente: análise da prescrição, acesso e adesão ao
tratamento proposto**

Dissertação apresentada por **Paula
Sousa França Mencucini** para
obtenção do GRAU DE MESTRE em
Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Porto Alegre, 2020

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 03.07.2020, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Prof. Dr. Diogo Pilger
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Elisângela da Costa Lima Dellamora
Universidade federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Tânia Alves Amador
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Mencucini, Paula
Perfil farmacoterapêutico de pacientes com
epilepsia farmacorresistente: análise da prescrição,
acesso e adesão ao tratamento proposto / Paula
Mencucini. -- 2020.
92 f.
Orientador: Leonardo Régis Leira Pereira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Epilepsia resistente a fármacos. 2. Tratamento
farmacológico. 3. Adesão ao medicamento. 4. Acesso aos
serviços de saúde. I. Régis Leira Pereira, Leonardo,
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas sementes plantadas em meu coração para que assim fosse possível batalhar pelos meus sonhos frutificando meu crescimento profissional e pessoal.

À minha família, em especial ao apoio do meu marido Guilherme, que sempre entendeu a importância e a minha necessidade em realizar este trabalho desde o início e também a minha querida cunhada Priscila pelo auxílio com as análises.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR) por permitirem a realização desta pesquisa.

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) que contribuíram para a realização deste trabalho e para a construção de novos saberes.

Ao meu querido orientador Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira, pelas orientações, ensinamentos, contribuições, dedicação a profissão farmacêutica, pelas palavras de conforto e amizade nos momentos que se fizeram necessárias e por acreditar e apoiar meu desenvolvimento profissional.

Aos amigos e colaboradores efetivos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-SP (USP), Marília de Almeida Campos e João Paulo Vilela Rodrigues pela amizade, aprendizado, participação profissional e incentivo em todos os momentos da pesquisa.

Aos amigos do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) pela amizade e pela disponibilidade de sempre compartilhar seus conhecimentos e prestar ajuda no que fosse necessário.

Quero agradecer de maneira especial aos amigos Lara A. de Menezes, Mariane C. P. Silva, João Paulo A. Cunha, Juliana de C. C. S. Alexandre e Vinícius D. Lopes que não mediram esforços em me ajudar na trajetória do desenvolvimento desta pesquisa. Muito obrigado de coração!

Aos professores Dr. Veriano Alexandre Júnior e Dr. Frederico Nakane Nakano pelas contribuições e disponibilidade para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) por permitir e contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos participantes da pesquisa, por terem aceito o convite contribuindo assim para que fosse possível a realização da mesma.

A todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente, no desenvolvimento desta pesquisa. “Muitíssimo Obrigada”!

“Mesmo que já tenha feito uma longa caminhada, sempre haverá mais um caminho a percorrer”.

São Francisco de Assis

RESUMO

Perfil farmacoterapêutico de pacientes com epilepsia farmacorresistente: análise da prescrição, acesso e adesão ao tratamento proposto

Introdução: A administração dos fármacos antiepilépticos é a primeira opção para o tratamento da epilepsia e cerca de um terço dos pacientes desenvolvem epilepsia farmacorresistente. **Objetivo:** Descrever o perfil farmacoterapêutico e sociodemográfico dos pacientes diagnosticados com epilepsia farmacorresistente a fim de realizar um diagnóstico situacional e avaliar a necessidade de propor serviços farmacêuticos. **Casuística e Métodos:** Este estudo de caráter descritivo e transversal foi realizado no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP). As variáveis sociodemográficas, perfil farmacoterapêutico e as relacionadas ao sistema de saúde foram coletadas através do autorrelato dos pacientes e prontuários, as farmacológicas e clínicas através dos questionários padronizados: perfil dos eventos adversos (*Liverpool Adverse Events Profile Questionnaire - LAEP*), conhecimento do tratamento (*MedTake*) e adesão (*The Brief Medication Questionnaire - BMQ*). Todas as análises foram estabelecidas considerando valores de $p < 0,05$ estaticamente significantes. **Resultados e Discussão:** Identificou-se elevada prevalência de politerapia (92,1%) e tempo de tratamento médio de 25,8 anos, os antiepilépticos mais utilizados foram Clobazam, Lamotrigina, Carbamazepina e Topiramato. O escore do *LAEP* ≥ 45 pontos foi de 38,4% e 66,4% dos pacientes tinham acesso gratuito aos medicamentos. O escore médio do *MedTake* foi de 93,53 correlacionando-se positivamente com o *BMQ*. Encontrou-se taxas de não adesão de 47,5% e variáveis que apresentaram associação significativa ($p < 0,05$) com a mesma. **Conclusão:** Os pacientes possuem bom conhecimento acerca do tratamento farmacológico e os perfis de prescrições estão adequados com as diretrizes nacionais, porém necessitam de um trabalho de cuidado integrado e contínuo a fim de otimizar a adesão e os serviços de saúde.

Palavras-chave: Epilepsia resistente a fármacos. Tratamento farmacológico. Adesão ao medicamento. Acesso aos serviços de saúde.

ABSTRACT

Pharmaco-therapeutic profile of patients with pharmaco-resistant epilepsy: analysis of prescription, access and adherence to the proposed treatment

Introduction: The administration of antiepileptic drugs is the first option for the treatment of epilepsy and about one third of patients develop pharmaco-resistant epilepsy. **Objective:** Describe the pharmacotherapeutic and sociodemographic profile of patients diagnosed with pharmaco-resistant epilepsy in order to make a situational diagnosis and assess the need to propose pharmaceutical services. **Casuist and Methods:** This cross-sectional descriptive study was carried out at the Epilepsy Outpatient Clinic of Difficult Control (AEDC) of the Hospital das Clínicas of the Medical School of Ribeirão Preto of the University of São Paulo (HC-FMRP-USP). Sociodemographic variables, pharmacotherapeutic profile and those related to the health system were collected through the self-reporting and records of patients, pharmacological and clinical through standardized questionnaires: the profile of adverse events (Liverpool Adverse Events Profile Questionnaire - LAEP), knowledge of treatment (MedTake) and adherence (The Brief Medication Questionnaire - BMQ). All analyses were established considering values of $p < 0.05$ statistically significant. **Results and discussion:** A high prevalence of polytherapy (92.1%) and a mean treatment time of 25.8 years were identified; the most commonly used antiepileptic's were Clobazam, Lamotrigine, Carbamazepine and Topiramate. The LAEP score ≥ 45 points was 38.4% and 66.4% of patients had free access to medication. The MedTake mean score was 93.53 correlating positively with the BMQ. Non-adherence rates of 47.5% were found and variables that presented significant association ($p < 0,05$) with it. **Conclusion:** Patients have good knowledge about pharmacological treatment and the prescription profiles are adequate with national guidelines, but they need integrated and continuous care work in order to optimize adherence and health services.

Keywords: Drug-resistant epilepsy. Pharmacological treatment. Adherence to medication. Access to health services.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fluxograma de inclusão e coleta de informações dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 201935
- Figura 2.** Fármacos antiepilépticos utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 201946
- Figura 3.** Relação PDD/DDD (*drug load*) e o número de FAEs utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....52
- Figura 4.** Eventos adversos relatados pelos pacientes através do questionário estruturado *LAEP*. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....55
- Figura 5.** Escore de adesão dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....64
- Figura 6.** Associação dos escores de *BMQ* e a prevalência dos esquemas farmacoterapêuticos encontrados na pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 201965

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	42
Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo a escolaridade. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	43
Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo atividade laboral, renda, local de residência e consumo de álcool. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	44
Tabela 4. Classificação do tipo de epilepsia. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....	45
Tabela 5. Distribuição dos pacientes em mono e politerapia e respectivos FAEs utilizados no tratamento. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	48
Tabela 6. Distribuição dos esquemas farmacoterapêuticos mais frequentes. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	49
Tabela 7. Comparação da média da Dose Diária Prescrita (PDD), Dose Diária Definida (DDD) e diferença das dosagens dos FAEs utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	53
Tabela 8. Outros medicamentos utilizados com prescrição médica e outras comorbidades. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....	57
Tabela 9. Distribuição dos medicamentos não prescritos. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.....	58
Tabela 10. Distribuição dos dados relacionados ao acesso dos medicamentos e serviços de saúde pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEDC	Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle
<i>BMQ</i>	<i>Brief Medication Questionnaire</i>
BZP	Bromazepam
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CBZ	Carbamazepina
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CLB	Clobazam
CNZ	Clonazepam
CPAFF	Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica
DDD	Dose Diária Definida
EEG	Eletroencefalograma
EFS	Epilepsia Focal Sintomática
ETX	Etossuximida
FAE	Fármaco Antiepiléptico
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
GBP	Gabapentina
HC	Hospital das Clínicas
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
<i>LAEP</i>	<i>Liverpool Adverse Events Profile Questionnaire</i>
LCM	Lacosamida
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
MIPs	Medicamentos Isentos de Prescrição
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMB	Prédio dos Ambulatórios
PB	Fenobarbital
<i>PCATool</i>	<i>Primary Care Assessment Tool</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDD	Dose Diária Prescrita
PHT	Fenitoína

PNM	Política Nacional de Medicamentos
STM	Sulthiane
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPM	Topiramato
USP	Universidade de São Paulo
VGB	Vigabatrina
VPA	Valproato de sódio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15-18
2	OBJETIVOS	19-20
2.1	Objetivo geral.....	20
2.2	Objetivos Específicos.....	20
3	REVISÃO.....	21-29
3.1	Aspectos conceituais e epidemiológicos da epilepsia	22
3.2	Definição e classificação das epilepsias e crises epiléticas	22
3.3	Princípios do tratamento em epilepsia	24
3.4	Eventos adversos dos fármacos antiepiléticos	25
3.5	Acesso aos medicamentos para epilepsia no Brasil	26
3.6	Adesão ao tratamento	28
3.7	O papel do farmacêutico e benefícios do estudo	29
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	31-39
4.1	Delineamento e local do estudo	32
4.2	Classificação e população do estudo	32
4.3	Aspectos éticos	33
4.4	Protocolo experimental	33
4.5	Variáveis do estudo	35
4.5.1	Variáveis sociodemográficas	36
4.5.2	Variáveis farmacológicas e clínicas.....	36
4.5.3	Variáveis relacionadas ao sistema de saúde	37
4.5.4	Variáveis laboratoriais.....	38
4.6	Análise estatística.....	38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41-70
5.1	Pacientes incluídos no estudo	42
5.2	Características sociodemográficas dos pacientes.....	42
5.3	Classificação das epilepsias	44
5.4	Perfil farmacoterapêutico.....	45

5.5	<i>Drug Load</i> dos antiepilépticos	51
5.6	Eventos adversos dos antiepilépticos.....	54
5.7	Outras comorbidades e utilização de outros medicamentos	56
5.8	Acesso aos medicamentos e serviços de saúde.....	59
5.9	Conhecimento sobre o tratamento farmacológico	63
5.10	Adesão ao tratamento farmacológico.....	64
5.11	Monitorização terapêutica.....	67
5.12	Contribuições do farmacêutico	68
6	CONCLUSÕES	71-73
	REFERÊNCIAS	75-84
	ANEXOS.....	85-91
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	86
	ANEXO B – Questionário final compilado (instrumentos padronizados e informações sociodemográficas e de acesso elaboradas pela pesquisadora)	87

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas, recorrentes e progressivas mais comuns. Apesar do grande número de fármacos antiepilépticos atualmente disponíveis no mercado farmacêutico para supressão das convulsões, cerca de um terço dos pacientes desenvolvem epilepsia farmacorresistente, mesmo quando recebem o tratamento mais adequado disponível (SANTULLI et al., 2016).

Embora o conceito de epilepsia farmacorresistente, usada também de forma intercambiável como “refratária, intratável e resistente a medicamentos”, pareça autoexplicativo resultava em critérios diferenciados por clínicos e pesquisadores. Partindo disso a *International League Against Epilepsy* (ILAE), formulou uma proposta para uma definição consensual de epilepsia resistente a medicamentos que possa ser aplicável ao tratamento clínico diário:

A epilepsia resistente a medicamentos pode ser definida como falha de ensaios adequados de dois esquemas de fármacos antiepilépticos tolerados e adequadamente escolhidos e utilizados (seja como monoterapia ou em combinação) para obter liberdade de convulsão sustentada. (KWAN et al., 2009, p. 1070).

Estima-se que de 65 a 70 milhões de pacientes com epilepsia em todo mundo, 80% vivem em países em desenvolvimento e mesmo existindo atualmente uma variedade de fármacos potentes com diferentes mecanismos de ação, disponíveis globalmente para o tratamento da epilepsia, seu efeito terapêutico é frequentemente desafiado pela adesão insuficiente e melhorar este fato é um pilar essencial para a efetividade do tratamento (SIQUEIRA, 2020).

Nesse sentido, para uma compreensão mais ampla das condições de vida e, especialmente, de saúde, apresentadas por tais pessoas é fundamental considerar aspectos relacionados à escolaridade, às condições de trabalho e ao conhecimento acerca da doença e dos impactos sobre suas vidas. Para que este manejo ocorra de forma mais adequada, é necessário que os pacientes epilépticos tenham acesso a um tratamento integral que vise avaliações, análises e intervenções que incidam sobre essa diversidade de aspectos e que estas ações possam contribuir para a ampliação do seu conhecimento e, portanto, para o seu empoderamento (HOPKER et al., 2017).

A administração do fármaco antiepilético (FAE) é o primeiro tratamento de escolha para a epilepsia. As diretrizes terapêuticas incluem os FAEs mais recentes como linha de frente no tratamento, cerca de 70% dos pacientes obtêm um bom controle das crises tomando de um a três FAEs, cerca de 60% apresentam eventos

adversos e 33% necessitam trocar de farmacoterapia; comparando a administração prolongada dos FAEs tradicionais com novos FAEs nota-se que estes provocam menos eventos adversos e menos interações com outros fármacos melhorando assim a adesão ao medicamento e permitindo uma terapia combinada para epilepsia farmacorresistente, embora os efeitos antiepilépticos dos novos FAEs não sejam maiores que os dos tradicionais (HANAYA; ARITA, 2016).

O fato de termos hoje disponíveis no mercado mundial inúmeros FAEs para o tratamento de base da epilepsia e mais outros para o tratamento adjuvante de crises focais em adultos gera dificuldades para os prescritores e desenvolvedores das diretrizes em fazer uma escolha orientada frente aos riscos e benefícios diante da variedade de tratamentos (BODALIA et al., 2013).

O número de pacientes farmacorresistente não parece ter mudado significativamente nas últimas décadas mesmo com a descoberta de novos fármacos com mecanismos de ação diferentes. A resposta ao tratamento farmacológico depende de uma série de fatores que podem estar relacionados com o mau prognóstico em relação ao controle das crises como idade de início precoce, crises frequentes, crises com generalização secundária, ausência de controle com o primeiro FAE em regime adequado, uso de mais de dois FAEs, presença de lesão estrutural nos exames de neuro imagem, retardo mental e anormalidades do exame neurológico. Sendo assim o fator preditivo mais importante para haver resposta ao tratamento clínico é a síndrome epiléptica a ser tratada. As síndromes epiléticas com crises focais tendem a ser mais resistentes ao tratamento clínico do que as epilepsias generalizadas idiopáticas (YACUBIAN, 2002).

Os modelos experimentais também têm sido muito usados como ferramentas valiosas para a elucidação dos mecanismos da farmacorresistência e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que possam trazer inovações promissoras para essa necessidade médica (CAMPOS, G. et al., 2018).

Atualmente temos disponíveis no mercado nacional e internacional inúmeros FAEs, mas nota-se que em cada país existem diferenças de disponibilidade destes no mercado farmacêutico, seguem exemplos:

- FAEs tradicionais: precursores do íon valproato (valproato de sódio, ácido valpróico, divalproato de sódio), carbamazepina, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona, sulthiane;

- FAEs novos: felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, vigabatrina, zonisamida;
- FAEs mais novos: acetato de eslicarbazepina, alopregnenolona, brivaracetam, canabidiol, estiripentol, everolimus, ezogabina, flefluramina, ganaxolona, perampanel, retigabina, rufinamida e dentre estes os compostos promissores para epilepsia focal ainda em fase de desenvolvimento: 10P-2198, Cannabidavirin, Everolimus, FV-082, Ganaxolona, Minociclina, NAX 810-2, Padsevonil e Selurampanel.
- Benzodiazepínicos mais utilizados: clobazam, clonazepam e diazepam (LAUZÁN; ALONSO, 2010; PERUCCA; O'BRIEN, 2015; VIDAURRE; HERBST, 2019).

Preconiza-se a busca de um FAE com um mecanismo de ação eficaz sobre os sistemas de geração e propagação específicos das crises do paciente individualmente (BRASIL, 2019).

Há uma tendência na melhoria do gerenciamento das informações sobre os FAEs e deixam evidentes a necessidade de identificação de novos alvos moleculares em meio aos diferentes compostos através da busca de agentes modificadores da doença, gerando dados sobre segurança a longo prazo. A opto genética, representa uma estratégia terapêutica futurista para a epilepsia refratária a medicamentos (MULA, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever o perfil farmacoterapêutico e sociodemográfico dos pacientes diagnosticados com epilepsia farmacorresistente atendidos no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP (HC-FMRP), a fim de realizar um diagnóstico situacional para avaliar a necessidade de propor serviços farmacêuticos prioritários.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil farmacoterapêutico e sociodemográfico dos pacientes;
- Identificar os eventos adversos frequentes e verificar a existência de associação com a carga dos fármacos antiepilépticos (*“Drug load”*) bem como a adesão ao tratamento farmacológico;
- Analisar o acesso aos medicamentos e serviços de saúde;
- Avaliar o conhecimento dos pacientes em relação a farmacoterapia e possível correlação com a adesão ao tratamento;
- Avaliar a adesão ao tratamento farmacológico e identificar possíveis causas relacionadas a não adesão;
- Identificar a prevalência da monitorização terapêutica dos FAEs e seus benefícios.

3 REVISÃO

3.1 Aspectos conceituais e epidemiológicos da epilepsia

O termo “epilepsia” abrange um conjunto de disfunções neurológicas cuja característica fundamental é a recorrência de crises epiléticas não provocadas por qualquer causa imediata. Em termos práticos, a epilepsia pode ser definida a partir da ocorrência de duas ou mais crises em um período de 24 horas. Estima-se que haja atualmente mais de 50 milhões de pessoas com epilepsia no mundo (BALDONI, 2013).

A epilepsia é um dos transtornos crônicos mais comuns; tradicionalmente, o tratamento médico preocupa-se com o controle das crises e com a efetividade dos medicamentos, a fim de minimizar os eventos adversos. O impacto que as doenças crônicas iniciadas ainda na infância podem acarretar ao indivíduo, aliados a possíveis sequelas relacionadas ao crescimento físico, desenvolvimento e ajustamento psicossocial, justificam o crescente interesse na investigação da qualidade de vida destes indivíduos (HOVINGA et al., 2008).

A epilepsia é uma doença neurológica crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população e que cerca de 30% dos pacientes sejam farmacorresistente. A incidência da epilepsia é maior no primeiro ano de vida e depois tende a aumentar após os 60 anos de idade (LI et al., 2007).

3.2 Definição e classificação das epilepsias e crises epiléticas

A identificação dos tipos de crises e síndromes epiléticas é de suma importância na prática clínica, visto que a classificação adequada é indispensável para a escolha do tratamento farmacológico correto e racional (AZAR; ABOU-KHALIL, 2008).

A classificação das epilepsias de acordo com a Liga Internacional de Epilepsia (ILAE) foi atualizada para melhor entendimento das epilepsias e seus mecanismos subjacentes, após os principais avanços científicos que ocorreram desde a última classificação ratificada em 1989. A atual classificação apresenta três níveis que são compostos pelos tipos de crise, classificação do tipo de epilepsia e classificação das síndromes epiléticas. Quando for possível, um diagnóstico nestes três níveis deverá ser buscado bem como a etiologia da epilepsia do indivíduo.

As crises epilépticas são classificadas: de início focal, início generalizado, e início desconhecido.

O segundo nível em relação ao tipo de epilepsia assume as seguintes classificações:

- Crises focais: incluem distúrbios unifocais e multifocais bem como crises envolvendo um hemisfério. Uma variedade de tipos de crises epilépticas pode ser encontrada incluindo crises focais perceptivas, crises focais disperceptivas ou com comprometimento da percepção, crises focais motoras e não motoras e crises focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais.
- Crises generalizadas: o paciente deve apresentar atividade de complexos de espícula-onda generalizados no eletroencefalograma (EEG) e podem apresentar um conjunto de diferentes tipos de crises que incluem crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas.
- Crises focais e generalizadas combinadas: pacientes que apresentam tanto crises focais como generalizadas, exemplos comuns nos quais ambos os tipos de crises estão presentes são as síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut.
- Crises desconhecidas: denota a situação na qual sabe-se que o paciente tem epilepsia, mas o clínico é incapaz de determinar se o tipo de epilepsia é focal ou generalizado porque há pouca informação disponível.

O terceiro nível se refere ao diagnóstico das síndromes epilépticas que se refere ao conjunto de características incluindo tipos de crises, EEG e características de imagem, que tendem a ocorrer juntas, frequentemente tem características dependentes da idade tais como idade de início e remissão, desencadeadores de crises, variação diurna e o prognóstico pode ter implicações etiológicas, e terapêuticas.

É importante notar que uma síndrome epiléptica não tem correlação um a um com o diagnóstico etiológico e tem um propósito diferente, como o de orientar o manejo clínico; há várias síndromes bem reconhecidas como a epilepsia de ausência da infância, síndromes de West e de Dravet, embora deva ser assinalado que nunca houve uma classificação formal das síndromes epilépticas pela ILAE.

Em relação a etiologia, a epilepsia pode ser classificada em:

- Etiologia estrutural: se refere a anormalidades visíveis em estudos de neuro imagem estrutural na qual a avaliação eletroclínica em conjunção com os achados de imagem levam à um grau razoável de inferência de que a

anormalidade da imagem é, provavelmente, a causa das crises do paciente, as etiologias estruturais podem ser adquiridas por um acidente vascular cerebral, trauma e infecção, ou genéticas como várias malformações do desenvolvimento cortical.

- Etiologia genética: é o resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida na qual as crises epiléticas constituem o sintoma central da doença e, na maioria dos casos, os genes responsáveis ainda não são conhecidos. É importante ressaltar que genético não é sinônimo de hereditário.
- Etiologia infecciosa: as crises resultam diretamente de uma infecção conhecida na qual as crises epiléticas são os sintomas centrais da afecção.
- Etiologia metabólica: a epilepsia é o resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido no qual o sintoma central do distúrbio são as crises epiléticas. Causas metabólicas se referem a distúrbios metabólicos bem delineados com manifestações ou alterações bioquímicas em todo o corpo como a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises por dependência de piridoxina.
- Etiologia imune: resulta diretamente de um distúrbio imune no qual as crises são o sintoma central desta afecção, podendo ser conceituada quando há evidência de uma inflamação imuno-mediada no sistema nervoso central.
- Etiologia desconhecida: o significado de desconhecida é que as causas destas epilepsias ainda não são conhecidas, existem vários pacientes com epilepsia os quais as causas de suas crises ainda não são conhecidas (ILAE, 2017).

3.3 Princípios do tratamento em epilepsia

O principal objetivo do tratamento da epilepsia é o controle completo das crises ocasionando a menor quantidade possível de eventos adversos, o que, conseqüentemente, favorecerá a melhora na qualidade de vida do paciente. Para que o tratamento alcance seu objetivo é fundamental o correto diagnóstico, com a diferenciação entre cada tipo específico de crise e síndrome epilética.

O tratamento é realizado, principalmente, pela utilização de FAEs, todavia ainda há outras três alternativas que apresentam efetividade satisfatória e são essenciais na prática clínica, sobretudo para pacientes com epilepsia farmacorresistente, sendo a dieta cetogênica, a cirurgia e a estimulação do nervo vago (BALDONI et al., 2017).

A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente, efetividade e eventos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente (BRASIL, 2019).

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois FAEs conforme evidências de benefício. 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 a associação de dois fármacos (BRASIL, 2019).

Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises de 10%-15% nos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo do segundo fármaco. O período de avaliação da resposta será de três meses com o tratamento em doses máximas, após, caso não haja resposta, um segundo medicamento será adicionado ao esquema terapêutico (BRASIL, 2019).

3.4 Eventos adversos dos fármacos antiepilépticos

Evento adverso é definido como resposta não intencional e nociva a um fármaco que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos com objetivo profilático, diagnóstico ou terapêutico ou ainda visando à modificação de funções fisiológicas (KOWSKI., et al 2016).

Mais de 150 anos após a descoberta do primeiro FAE eficaz, os eventos adversos continuam representando uma das principais causas de falha do tratamento da epilepsia contribuindo para o fracasso do tratamento em até 40% dos pacientes e representando um dos principais determinantes do prejuízo na qualidade de vida de pessoas com epilepsia. Os eventos adversos dos FAEs podem se desenvolver de forma aguda ou muitos anos após o início do tratamento, podendo afetar qualquer órgão. Podem ser classificados em cinco classes, tipo A: efeitos agudos, relacionados às propriedades farmacológicas do fármaco; tipo B: efeitos idiossincráticos; tipo C: efeitos adversos crônicos; tipo D: retardados, relacionados à exposição pré-natal ao

FAE; e tipo E: secundários à interação de fármacos (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RIOS-POHL, 2014).

Os FAEs mais utilizados não estão protegidos por patente há algum tempo e, assim, versões genéricas existem em todos os tipos de formulações, onde apesar da substância farmacologicamente ativa ser a mesma, estudos de bioequivalência devem fornecer evidências para exposição à droga. Diferentes formulações foram introduzidas para modificar o perfil de liberação do fármaco e, como tal, pode levar a uma absorção mais rápida ou mais lenta, possivelmente resultando em diferentes concentrações de pico e, conseqüentemente, no perfil de segurança. Esse problema pode ser agravado por pequenas diferenças na biodisponibilidade (fração da dose que é absorvida quando atinge a circulação sistêmica) de FAEs (VAN DIJKMAN et al., 2016).

3.5 Acesso aos medicamentos para epilepsia no Brasil

A epilepsia farmacorresistente é uma morbidade que necessita de um tratamento farmacológico crônico, e na maioria das vezes é necessária a associação de dois ou mais FAEs para que o paciente alcance um controle favorável das crises epiléticas (HASAN et al., 2010).

A Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) possui recursos financeiros próprios destinados à aquisição de medicamentos para atender as demandas da população em serviços ambulatoriais do SUS onde é dividida em três componentes: básico, estratégico e especializado.

- Básico: contempla os medicamentos destinados ao atendimento dos agravos mais prevalentes e prioritários da atenção básica (BRASIL, 2010a).
- Estratégico: contempla os medicamentos destinados ao controle de endemias (tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, chagas, dentre outras), doenças sexualmente transmissíveis, síndrome da imunodeficiência adquirida, sangue, hemoderivados e imunobiológicos (BRASIL, 2006).
- Especializado: contempla os medicamentos pactuados entre o Ministério da Saúde e Secretária Estadual de Saúde buscando garantir a integralidade de tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas

pelo Ministério da Saúde, é regulado pela portaria GMS/MS nº 1554 de 30/07/2013 (BRASIL, 2009).

A disponibilidade de medicamentos para o tratamento da epilepsia tanto no sistema público quanto privado é bastante diversificada entre os países do mundo, portanto quando estes FAEs são comparados sob os aspectos clínicos e econômicos, observa-se que eles são semelhantes quando se compara efetividade, enquanto que em relação à tolerabilidade e segurança os FAEs de segunda geração apresentam perfis mais favoráveis na prática clínica. Entretanto os custos mais elevados dos FAEs de segunda geração podem inviabilizar o acesso, mesmo para grupos específicos que possuem indicação de uso dos mesmos, como gestantes e idosos (BRASIL, 2017; AZAR; ABOU-KHALIL, 2008).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (PNM), implantada por meio da Portaria 3.916/98, possui o propósito de “[...] garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais.” (BRASIL, 1998, p. 18).

Diante do propósito de garantia de acesso e da integralidade da Assistência Terapêutica preconizada pela Lei 8.080 de 1990 é relevante destacar que um dos paradigmas existentes na atualidade para o tratamento da epilepsia é a dificuldade de acesso aos medicamentos. Este paradigma ocorre frente às vantagens dos FAEs de segunda geração, do menor custo dos FAEs de primeira geração e dos limitados e finitos recursos financeiros destinados à aquisição de medicamentos no Brasil (JOST; MILLOGO; PREUX, 2018).

Neste contexto o acesso aos fármacos para o tratamento da epilepsia se dá por meio de dois blocos da assistência farmacêutica, onde os FAEs de primeira geração são disponibilizados pelo bloco da atenção básica (CBAF), e os FAEs de segunda geração disponibilizados por meio do componente especializado (CEAF) através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia (BRASIL, 2009; 2010b).

3.6 Adesão ao tratamento

Uma temática muito discutida em meio aos profissionais de saúde faz referência aos motivos da não adesão ao tratamento farmacológico (TAVARES et al., 2016).

A adesão à farmacoterapia é definida como a medida do quanto o comportamento de uma pessoa em tomar o seu medicamento corresponde à recomendação acordada do médico. A adesão ao tratamento farmacológico na epilepsia e outras condições crônicas é reconhecidamente reduzida, variando entre 30% e 70% (ARCANGELO; PETERSON, 2005).

As pesquisas sobre adesão do paciente têm sido realizadas continuamente desde a década de 70. Para indivíduos com epilepsia, a adesão a farmacoterapia é crucial na prevenção ou minimização das crises convulsivas e seu impacto cumulativo na vida cotidiana repercutindo em melhoras na qualidade de vida do indivíduo. As razões para a não adesão são complexas e multifacetadas, os pacientes podem falhar acidentalmente em aderir por esquecimento, incompreensão ou incerteza sobre as recomendações do médico, ou intencionalmente devido às suas próprias expectativas de tratamento, eventos adversos e escolha do estilo de vida. Vários fatores foram identificados a respeito de por que os pacientes alteram seu comportamento ao utilizar seu medicamento, mas uma definição acordada e padrão-ouro para a medição permanece elusiva (EATOCK; BAKER, 2007).

O sucesso de qualquer tratamento farmacológico envolve basicamente três fatores: paciente, ambiente e medicamento; desde que a prescrição farmacológica tenha sido adequada para um dado indivíduo, esses três fatores determinam a efetividade do tratamento, ou seja, a capacidade do medicamento exercer o efeito terapêutico esperado. Assim a adesão é um importante indicador para avaliar também o sistema de saúde (BRAWLEY; CULOS-RED, 2000; YEAGER et al., 2005).

A comunicação com o paciente sobre o uso correto do medicamento e do tratamento é extremamente importante porque facilita a identificação de problemas relacionados aos mesmos e promove a adesão ao tratamento. O cuidado farmacêutico busca a resolução de problemas de saúde que envolvam o uso adequado e racional dos medicamentos (POSSAMAI; DACOREGGIO, 2007).

3.7 O papel do farmacêutico e benefícios do estudo

A valorização do cuidado com a farmacoterapia deve envolver a formação de profissionais num processo de educação continuada, na orientação à população e no acompanhamento do uso adequado e racional dos medicamentos.

Ao farmacêutico são essenciais conhecimentos, atitudes e habilidades que lhe permitam integrar-se à equipe de saúde e interagir com o paciente e a comunidade, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida, em especial no que se refere à otimização da farmacoterapia. O farmacêutico é capacitado para orientar, educar e instruir o paciente sobre todos os aspectos relacionados aos medicamentos; pois na maioria das vezes ele é o último profissional a ter contato direto com paciente antes da utilização do mesmo, assistindo-o em todas as dúvidas sobre o tratamento, a doença e os fatores envolvidos (AMBIEL; MASTROIANNI, 2013).

Alguns países defendem a inclusão dos farmacêuticos como educadores em saúde e sua influência positiva no comportamento dos prescritores; mostrando a importância da atividade farmacêutica para melhorar a qualidade dos serviços de saúde (ROZENFELD, 2008).

A realização do cuidado farmacêutico, as intervenções e a troca de informações dentro de um sistema de saúde composto por equipe multidisciplinar podem contribuir para o impacto dos resultados de saúde a nível individual, coletivo e para a promoção do uso seguro e racional dos medicamentos (BERGSTEN-MENDES, 2008).

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento e local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), localizado no município de Ribeirão Preto-SP. A Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é uma unidade da Universidade de São Paulo dedicada ao ensino, pesquisa e extensão universitária.

Inaugurado em abril de 1944, o Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC) deu origem ao HCFMUSP. Pioneiro em procedimentos médico-hospitalares, sua estrutura concentra a maior parte das especialidades do Complexo HC com 31 especialidades médicas e cirúrgicas contando com dois edifícios interligados: o Edifício Central, com a Unidade de Emergência Referenciada; e o Prédio dos Ambulatórios (PAMB), inaugurado em 1981.

O Edifício central destaca-se pelo grande número de unidades de internação e de terapia intensiva e agrega em suas instalações a Unidade de Emergência Referenciada, possui também divisão de Nutrição e Dietética.

O PAMB, por sua vez, oferece atendimento a pacientes em regime ambulatorial e de hospital-dia clínico e cirúrgico, além de contar com áreas de apoio diagnóstico e terapêutico (HCFMRP-USP, 2020).

O AEDC constitui uma das unidades de atendimento ambulatorial e está localizado no HC-Campus. Os atendimentos nesta unidade são realizados semanalmente às quartas-feiras no período vespertino totalizando uma média de 30 pacientes por dia, de idade superior a 18 anos com diagnóstico de epilepsia farmacorresistente.

4.2 Classificação e população do estudo

Estudo de caráter descritivo com desenho transversal.

Foram convidados todos os pacientes do ambulatório de epilepsia de difícil controle que atendessem os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos de idade;
- Diagnóstico de epilepsia farmacorresistente e estar em uso de mono ou politerapia;

- Estarem de acordo em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Quando os pacientes eram incapazes de responder aos instrumentos propostos os mesmos eram respondidos pelos cuidadores, devendo estes serem responsáveis pelo tratamento farmacológico do indivíduo.

Os pacientes não incluídos foram aqueles que não completaram as respostas do instrumento de pesquisa pelo fato de serem solicitados para a consulta médica no momento da entrevista.

O tamanho amostral mínimo necessário para responder aos objetivos da pesquisa foi calculado por meio da equação descrita por MEDRONHO et al (2006). O cálculo foi realizado considerando uma população finita de pacientes atendidos no ambulatório de Epilepsia de Difícil Controle (AEDC) (N = 480), erro absoluto (d) = 0,05 e alfa= 5%. Uma vez que estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa encontraram taxas de adesão, acesso e eventos adversos em torno de 60%, 50% e 45%, respectivamente, o tamanho da amostra determinado foi 213 pacientes.

4.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto FCFRP-USP, sob o parecer nº 3.393.320, através da 188ª reunião ordinária em 14 de junho de 2019.

Os entrevistados foram previamente informados e esclarecidos sobre o objetivo da pesquisa e que não haveria prejuízo em relação à assistência que recebem no AEDC, caso optassem pela não participação. Foi solicitado para que lessem e assinassem o TCLE e durante este procedimento receberam uma cópia idêntica do termo e a garantia do sigilo em relação a sua identidade.

4.4 Protocolo experimental

Os pacientes que participaram da pesquisa foram identificados através da lista de agendamento para a consulta médica no respectivo dia do seu atendimento no ambulatório de epilepsia de difícil controle disponível no sistema eletrônico do HCFMRP -USP. Com esta lista em mãos os pacientes agendados para o dia de

atendimento do referido ambulatório que aguardavam para a consulta médica eram convidados a participar da pesquisa. Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa foram orientados no início da entrevista de que forma iria ocorrer o preenchimento dos instrumentos pelos pesquisadores, que foram treinados e capacitados para evitar possíveis vieses na coleta das informações.

Antes de iniciar as entrevistas da pesquisa, foi realizado um teste piloto para possíveis ajustes em relação aos instrumentos da coleta de dados. Os instrumentos foram avaliados criticamente pela equipe de farmacêuticos que compõem o Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) para sugestões e adequações pertinentes. Nesta fase, foi escolhida uma data que antecederesse a primeira coleta dos dados e oito pacientes responderam aos instrumentos propostos. Com isso foi possível estipular o tempo necessário para a aplicação dos instrumentos e a adequação da linguagem verbal que seria usada para melhor compreensão e conforto dos pacientes.

A coleta das informações ocorreu no período de 28 de agosto de 2019 até 13 de novembro de 2019, onde concomitantemente, foi realizada a análise dos prontuários eletrônicos dos pacientes para obtenção das variáveis clínicas necessárias para o desenvolvimento da pesquisa e confirmação do relato dos pacientes sobre a farmacoterapia em uso que serão descritas no decorrer deste trabalho (Figura 1).

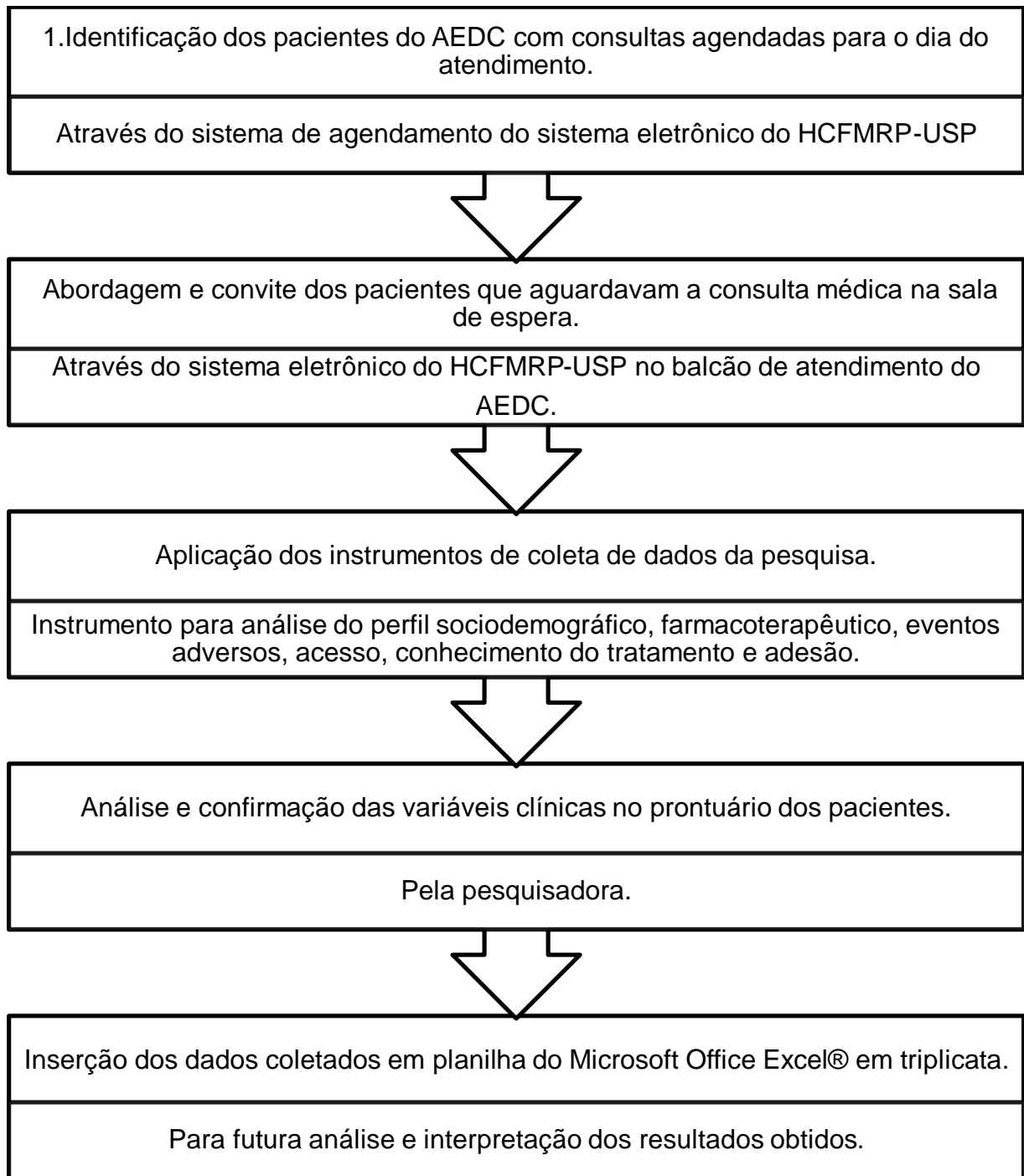


Figura 1. Fluxograma de inclusão e coleta de informações dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

4.5 Variáveis do estudo

A coleta das variáveis sociodemográficas, clínicas e farmacoepidemiológicas foram realizadas através do preenchimento dos instrumentos de pesquisa (ANEXO B) utilizados pela pesquisadora durante a entrevista com o paciente, cuidador ou ambos;

e posteriormente confirmadas no prontuário eletrônico do paciente juntamente com as variáveis laboratoriais.

4.5.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas de interesse constituíram:

- Idade e gênero: coletadas durante a entrevista com o paciente e (ou) cuidador e confirmadas posteriormente no prontuário eletrônico do paciente no banco de dados do HCFMRP-USP;
- Estado civil, escolaridade, atividade laboral, renda per capita, estado que reside e consumo de bebida alcoólica: coletadas durante a entrevista com o paciente;
- Cor: coletada junto ao prontuário eletrônico do paciente no banco de dados do HCFMRP-USP;

4.5.2 Variáveis farmacológicas e clínicas

Para obtenção dos dados clínicos utilizou-se fontes de informações primárias (questionários padronizados e validados) e secundária (registro em prontuário eletrônico do paciente).

- Diagnóstico; tempo de diagnóstico; tempo de tratamento; tipo de epilepsia e frequência das crises através de fonte secundária: autorrelato do paciente e confirmação no prontuário eletrônico do paciente.
- Perfil farmacoterapêutico: quantidade de FAEs prescritos (mono ou politerapia, tradicionais ou novos), e esquemas farmacoterapêuticos através de fontes primárias e secundárias: questionários estruturados e posteriormente confirmação no prontuário eletrônico do paciente.
- Perfil dos eventos adversos através do instrumento *Liverpool Adverse Events Profile Questionnaire (LAEP)* Baker et al. (1997) (ANEXO B), este instrumento avalia quantitativamente os eventos adversos dos FAEs mais frequentemente referidos pelos pacientes. Ele rastreia os eventos adversos em relação as quatro últimas semanas em que o paciente utilizou os FAEs, é composto por 19 itens, com escala de 1 a 4, seu escore varia de 19-76 pontos para medir a carga total dos eventos adversos, onde quanto maior a pontuação maior a prevalência e a intensidade dos eventos, validado no Brasil por Martins et al. (2011).

- *Drug load*: avaliação das dosagens, de cada paciente através da relação da Dose Diária Prescrita (PDD) e Dose Diária Definida (DDD) pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2012).
- Conhecimento sobre a farmacoterapia utilizando o questionário *MedTake* (ANEXO B) que avalia quantitativamente quatro tarefas principais da prescrição oral: a dosagem do medicamento, a indicação, coingestão de alimentos ou água e regime posológico; cada item do teste é pontuado com porcentagens de ações corretas de 0-100% dividida pelos quatro domínios que o compõem resumindo assim o desempenho geral do participante e sua capacidade de administrar sua farmacoterapia com segurança (RAEHL et al., 2002; SALGADO et al., 2013).
- Adesão ao tratamento farmacológico utilizando o questionário *The Brief Medication Questionnaire (BMQ)* (ANEXO B). Este instrumento é dividido em três domínios que identificam barreiras à adesão quanto ao regime (como eles utilizaram cada medicamento na última semana), às crenças (efeitos e desconfortos dos medicamentos) e à recordação em relação ao tratamento farmacológico na perspectiva do paciente. No estudo original, apresentou sensibilidade de 80% e especificidade de 100% no domínio regime.

O escore é avaliado no final da aplicação do instrumento onde assim são avaliados regime (escore ≥ 1 indica potencial não adesão), crenças (escore ≥ 1 indica rastreamento positivo para barreiras de crenças) e por fim recordação (escore ≥ 1 indica rastreamento positivo para barreiras de recordação (SVARSTAD et al., 1999).

4.5.3 Variáveis relacionadas ao sistema de saúde

- Acesso aos medicamentos: forma de aquisição dos FAEs, financiamento do tratamento, disponibilidade dos medicamentos no sistema público, periodicidade de aquisição dos medicamentos; acessibilidade geográfica;
- Número de consultas médicas, orientação profissional e compreensão das orientações.

Avaliados segundo auto relato do paciente através de um questionário elaborado pela pesquisadora tendo como referência o instrumento estruturado PCATOOL-Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

4.5.4 Variáveis laboratoriais

- Identificação da monitorização terapêutica através de consulta de fonte secundária: prontuário eletrônico do paciente para análise dos valores encontrados.

4.6 Análise estatística

Nossos resultados foram submetidos a provas estatísticas utilizando o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)*, versão 17.1.0).

Foram realizadas análises estatísticas descritivas para todas as variáveis, visando a caracterização geral da amostra da pesquisa e categorização dos escores das variáveis dependentes: perfil farmacoterapêutico, eventos adversos, acesso, conhecimento e adesão ao tratamento farmacológico.

As variáveis quantitativas foram descritas utilizando a média e o desvio padrão e as variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e relativas.

Foram realizados testes de associações entre as variáveis dependentes e independentes utilizando o teste t de *Student* que avalia a significância entre as médias de duas amostras independentes (*BMQ* e *AEP*, *drug load* e *AEP*, *drug load* e *BMQ*, *drug load* e mono/politerapia).

Para testar a associação entre duas variáveis qualitativas utilizamos os testes qui-quadrado de Pearson (*BMQ* e *MedTake*, *BMQ* e sexo, *BMQ* e estado civil, *BMQ* e escolaridade, *BMQ* e compra de medicamento, *MedTake* e sexo, *MedTake* e escolaridade), o teste exato de Fisher foi utilizado para comparar dois grupos de amostras independentes (*BMQ* e idade categorizada, *BMQ* e renda per capita, *BMQ* e esquemas terapêuticos, *MedTake* e idade categorizada, *MedTake* e renda per capita categorizada, *MedTake* e esquemas terapêuticos, *AEP* ≥ 45 e o nº de crise).

A associação linear entre duas variáveis quantitativas foi determinada pelo coeficiente de correlações de Pearson (*drug load* e *AEP*) e o Coeficiente de correlações Spearman (*drug load* e nº de crises).

O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para testar a mediana do número de crises e a possível relação com o teste *BMQ*.

O modelo de regressão logística binária foi ajustado para avaliar as possíveis associações do instrumento *AEP* com o sexo, idade, comorbidades, número de FAEs, número de crises e frequência de crises.

A análise de variância ANOVA foi utilizada para determinar a variabilidade entre as médias das variáveis: número de crises epiléticas e esquemas terapêuticos.

Todas as análises foram estabelecidas considerando valores de $p < 0,05$ estaticamente significantes.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Pacientes incluídos no estudo

O tamanho amostral mínimo necessário para responder aos objetivos da pesquisa foi estabelecido com $n = 213$ pacientes. Houve uma perda de quatro deles pelo fato de terem sido solicitados para adentrarem a sala de consulta médica no momento da entrevista e ao término da mesma não tiveram disponibilidade para retomar o questionário da pesquisa, sendo assim a amostra final foi constituída de 217 pacientes.

Os pacientes começaram a se repetir dentro da lista de seleção assim que entramos no terceiro mês de coleta das informações, período este que coincidia com as datas de retorno dos mesmos para a consulta médica.

5.2 Características sociodemográficas dos pacientes

A população do estudo foi composta por adultos predominantemente do sexo feminino (56,0%), predomínio de idade entre 18 e 39 anos (53,0%), cor branca (85,6%), e situação conjugal onde a maioria não tinha companheiro (60,4%) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos dados demográficos dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	122	56,0
Masculino	95	44,0
Idade		
18-39 anos	115	53,0
40-59 anos	94	43,3
>59 anos	8	3,7

continua

conclusão

Variável	n	%
Cor		
Branca	185	85,6
Negra	4	1,9
Parda	27	12,5
Situação Conjugal		
Tem companheiro	86	39,6
Não tem companheiro	131	60,4

Pode-se observar que aproximadamente metade dos participantes do estudo tinham grau de escolaridade compreendido entre 9 a 11 anos de estudo (49,4%), seguido de 5 a 8 anos (23,3%) e 11,7% possuíam algum tipo de educação especial. (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo a escolaridade. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Variável	n	%
Anos de estudo		
0-4 anos	28	16,3
5-8 anos	40	23,3
9-11 anos	85	49,4
>11 anos	19	11,0
Educação Especial		
Sim	25	11,7
Não	189	88,3

A maioria dos participantes não desempenhavam atividade laboral (60,4%) e não possuíam carteira de trabalho assinada (94,0%), renda média per capita de 773,60 reais, média de 3,3 indivíduos compondo o quadro familiar. O local de residência de

maior prevalência dos participantes foi o estado de São Paulo (87,6%) e a grande maioria não utilizavam nenhum tipo de bebida alcóolica (97,7%) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo atividade laboral, renda, local de residência e consumo de álcool. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Variável	n	%
Atividade Laboral		
Sim	34	15,7
Não	131	60,4
Aposentado	52	24,0
Carteira Trabalho Assinada		
Sim	13	6,0
Não	204	94,0
Estado de Residência		
AL	1	5
BA	1	5
DF	2	9
MG	18	8,3
MT	3	1,1
RO	2	9
SP	190	87,6
Consumo de álcool		
Sim	5	2,3
Não	212	97,7

5.3 Classificação das epilepsias

O tipo de epilepsia foi classificado de acordo com a descrição do prontuário eletrônico dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação do tipo de epilepsia. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Tipo de epilepsia	n	%
Epilepsia focal	110	53,9
Epilepsia focal de causa estrutural e/ou metabólica	60	29,4
Epilepsia generalizada	13	6,4
Epilepsia não especificada	12	5,9
Síndromes epilépticas	9	4,4

Apresentaram média em anos do tempo de diagnóstico, início do tratamento e tempo de tratamento respectivamente de 11,4 (dp=10,3), 13,6 (dp=11,4) e 25,8 (dp=13,1) a idade do diagnóstico da epilepsia é muito importante para a realização do diagnóstico sindrômico, Orozco-Hernández et al. (2019) encontraram resultados muito semelhantes com características idênticas às da nossa amostra.

Em relação ao número de crises considerando os últimos 90 dias o valor encontrado da mediana foi de 63,3 (dp=137,5). Dezesesseis pacientes (7,4%) relataram estar livre de crises no decorrer dos últimos 90 dias e dentre estes não encontramos nenhuma concordância em relação ao tratamento utilizado, dificultando assim avaliar o que pode ter desempenhado o controle das crises nestes pacientes.

5.4 Perfil farmacoterapêutico

Em relação ao perfil farmacoterapêutico dos pacientes incluídos na pesquisa observou-se a ocorrência de uso de 15 FAEs distintos, a média destes foi de 2,9 variando de um a seis FAEs de acordo com a prescrição de cada paciente (Figura 2).

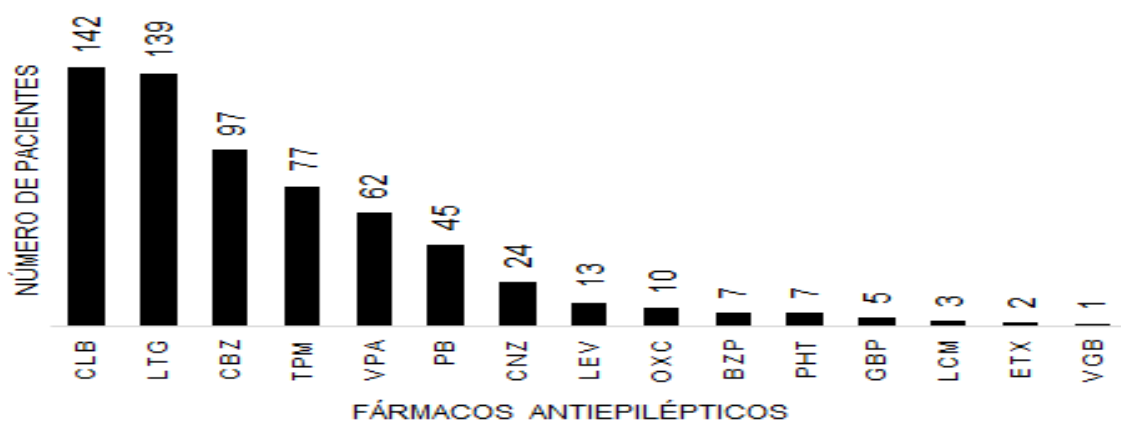


Figura 2. Fármacos antiepilépticos utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019. (CLB: clobazam, LTG: lamotrigina, CBZ: carbamazepina, TPM: topiramato, VPA: valproato, PB: fenobarbital, CNZ: clonazepam, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, BZP: bromazepam, PHT: fenitoína, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, ESM: etossuximida, VGB: vigabatrina).

Foi identificado politerapia (uso de dois ou mais FAEs) em 199 pacientes (92,1%), versus monoterapia em 17 deles (7,9%).

A estratégia geral para o tratamento de todas as epilepsias tem como prioridade o início com a monoterapia, seguida de uma segunda tentativa de monoterapia, seguida de uma terceira ou combinação de duas drogas como opções seguintes. Contudo para EFS, após a segunda monoterapia e a combinação entre duas drogas, uma segunda combinação e o início da avaliação cirúrgica passam a ser as opções seguintes. É importante considerarmos que os estudos clínicos randomizados descrevem que não há evidências que estes esquemas terapêuticos associados sejam mais efetivos que a monoterapia para o controle das crises epiléticas e que esta escolha dependerá de vários fatores que devem ser analisados para cada paciente e de acordo com sua resposta clínica individualizada (BETTING et al., 2003).

Nossos resultados frente a elevada prevalência de politerapia pode ser justificada pelo tipo da epilepsia apresentada pelos pacientes do estudo, ou seja, prevalentemente focal e farmacorresistente.

O FAE mais utilizado na monoterapia foi a CBZ por 7 pacientes (3,2%) e analisando a politerapia utilizada, identificou-se que o CLB (65,3%), LTG (62,9), CBZ (41,6%) e TPM (35,2%) foram os fármacos de maior prevalência de uso, este resultado pode ser explicado pelo fato de a maioria dos pacientes apresentarem epilepsia do tipo focal (LANDMARK et al., 2011).

Outros medicamentos como LEV, OXC, e GBP também foram encontrados nas prescrições, porém com frequências bem menores em relação a outros estudos em que estes fármacos trazem boas evidências para o tratamento da epilepsia farmacorresistente, em especial o LEV, que segundo a revisão sistemática de Bodalia et al. (2013) mostrou que o LEV juntamente com VPA e GBP apresentam melhor relação de efetividade e tolerabilidade em pacientes com epilepsia do tipo focal e farmacorresistente.

Através do Sistema Único de Saúde (SUS) pelo componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) o LEV e a GBP podem ser adquiridos gratuitamente, mas vale ressaltar que frequentemente o uso da GBP está associado com melhores resultados na classe idosa e nossa pesquisa apresentou baixo percentual desta faixa etária: 8 (3,7%) e talvez por isso não encontramos um número maior de prescrições deste FAE.

Outros estudos farmacoepidemiológicos realizados com pacientes que apresentavam epilepsia farmacorresistente recomendam o uso racional da politerapia em busca de combinações de FAEs que aumentem a efetividade e minimizem os efeitos adversos (NIKLA, 2018; STEPHEN; BRODIE, 2012).

Um estudo de 2014 no mesmo centro de referência também evidenciou a prevalência de prescrições de politerapia para os pacientes com epilepsia farmacorresistente podendo assim ser justificada pela complexidade do regime terapêutico utilizado por esta classe de pacientes (GONZÁLEZ et al., 2015; FREITAS-LIMA et al., 2013).

Frente a elevada politerapia encontramos a prevalência de diferentes esquemas farmacoterapêuticos onde o maior número de prescrições foi a combinação de 3 fármacos (41%), a maioria usando um fármaco de base (tradicional) e 1 ou 2 fármacos novos. Nesta pesquisa LTG e TPM traçaram o perfil de prevalência dos fármacos novos, os mesmos apresentam um amplo espectro de efetividade, perfil farmacocinético favorável e tolerabilidade, especialmente quando consideramos as coprescrições (BEYENBURG; STAVEM; SCHMIDT, 2012; CERDÁ et al., 2016) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos pacientes em mono e politerapia e respectivos FAEs utilizados no tratamento. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Fármaco	n	% politerapia	n	% monoterapia
Antiepiléptico	politerapia	(217 pacientes)	monoterapia	(217 pacientes)
BZP	7	3,2	NA	NA
CBD	4	1,8	NA	NA
CBZ	90	41,5	7	3,2
CLB	141	64,9	1	0,5
CLZ	23	10,6	1	0,5
ESM	2	0,9	NA	NA
GBP	5	2,3	NA	NA
LCM	3	1,4	NA	NA
LEV	13	6,0	NA	NA
LTG	136	62,7	3	1,4
OXC	9	4,1	1	0,5
PB	44	20,3	1	0,5
PHT	7	3,2	NA	NA
TPM	76	35,0	1	0,5
VGB	1	0,5	NA	NA
VPA	60	27,6	2	0,9

NA (não se aplica).

Os quatro esquemas farmacoterapêuticos mais utilizados foram: clobazam/lamotrigina (7,9%), carbamazepina/clobazam/lamotrigina (6,9%), clobazam/lamotrigina/topiramato (5,5%) e valproato/clobazam/lamotrigina (4,2%).

Segundo revisão sistemática de Campos et al. (2016), LTG e CLB apresentaram o melhor perfil de tolerabilidade em relação aos eventos adversos e entre os FAEs com melhor perfil de efetividade nas epilepsias focais foram: CBZ, CLB, LEV, LTG, OXC, STM, TPM, VPA. A LTG apresentou o melhor perfil de segurança em relação a probabilidade de retirada devido a eventos adversos (81%), seguida por

STM (60%) e CLB (51%); o STM é licenciado em apenas alguns países e no Brasil não é comercializado (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos esquemas farmacoterapêuticos mais frequentes. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Esquema farmacoterapêutico	n	%
CLB + LTG	17	7,9
CBZ + CLB + LTG	15	6,9
CLB + LTG + TPM	12	5,5
VPA + CLB + LTG	9	4,2
CBZ	7	3,2
CBZ + CLB + TPM	6	2,8
CBZ + CLB + LTG + TPM	6	2,8
Outros esquemas	145	66,8

Em relação ao padrão de prescrição do CLB foi possível evidenciar que o mesmo não segue um padrão de prescrição internacional, a indicação da FDA para o CLB é de terapia complementar para Síndrome de Lennox Gastaut em pacientes com dois anos ou mais, sendo este fármaco aprovado nos Estados Unidos em meados de 2009-2011 (SIRVEN et al., 2012).

O CLB é um benzodiazepínico frequentemente usado como terapia para convulsões, porém a maioria desta classe de fármacos causa sedação e o desenvolvimento de tolerância normalmente limitam seu uso a longo prazo em pacientes com epilepsia. O CLB tem uma tendência relativamente baixa de produzir sedação e menor incidência de perda do efeito terapêutico ao longo do tempo, tornando-o apropriado para a terapia adjuvante a longo prazo em associação com outros FAEs, devendo ser considerado nos pacientes com epilepsia farmacorresistente (SILVEIRA et al., 2006).

Outro fato que também pode justificar seu uso nos pacientes desta pesquisa é a prevalência da politerapia e a questão econômica, sendo ele um FAE de custo acessível favorecendo assim sua prescrição.

O CLB como tratamento adjuvante pode reduzir a frequência das crises e ser mais efetivo nas crises focais, mas ainda não está evidentemente claro qual grupo demográfico da população se beneficiaria mais e em quanto tempo e qual seria a frequência de redução das crises; desta forma um estudo controlado randomizado em larga escala, realizado por um período maior de tempo que incorporasse subgrupos de pacientes com diferentes tipos de crises se faz necessário para gerar informações mais efetivas para prática clínica (BRESNAHAN et al., 2019).

A CBZ foi o terceiro FAE mais prescrito em nossa população, corroborando não só com sua indicação terapêutica, mas devido ao seu bom perfil de tolerabilidade, baixo custo, disponibilidade na rede pública de saúde e baixo número de eventos adversos, onde a soma destes aspectos são relevantes não só para o sistema de saúde, mas também pela perspectiva do paciente particularmente nos países em desenvolvimento (BETTING; GUERREIRO, 2008).

Nos últimos anos foram introduzidos no Brasil sete novos FAEs: gabapentina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato e vigabatrina. A LTG e o TPM são considerados FAEs de amplo espectro representando alternativa adequada para tratamento de pacientes com crises focais e crises generalizadas que apresentam eventos adversos intoleráveis com os FAEs tradicionais (YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

De acordo com ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com epilepsia focal as evidências são favoráveis ao uso de CBZ e LTG, porém a LTG demonstrou ser mais efetiva que a CBZ, GBP E TPM como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal (BETTING et al., 2003; BRASIL, 2019).

Segundo o estudo clínico randomizado sobre epilepsia focal conduzido no Reino Unido, o *Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD)* avaliou-se a efetividade da CBZ, GBP, LTG, OXC e TPM, avaliando o tempo para falha no tratamento, e constataram que a LTG foi significativamente melhor que CBZ, GBP e TPM respectivamente e em relação ao período de remissão estipulado em 12 meses, a CBZ apresentou estimativa significativa somente em relação a GBP (MARSON et al., 2007).

Vale ressaltar que, além do vasto arsenal farmacológico disponível para o tratamento da epilepsia e do suporte oferecido para o desenvolvimento contínuo de opções adicionais de tratamento para casos de epilepsia farmacorresistente, apenas um número limitado de FAEs é utilizado em nosso país, principalmente quando

comparado com países desenvolvidos da Europa e Estados Unidos (PERUCCA; O'BRIEN, 2015).

A presença frequente de LEV em estudos internacionais e as contribuições menos importantes, mas sempre presentes, de outras drogas como GBP, ETX e OXC, levantam a questão do acesso limitado a essas drogas pelos pacientes da nossa pesquisa devido à aspectos específicos, como disponibilidade na rede pública e custos que serão discutidos no decorrer deste trabalho (SHORVON, 2010).

Segundo estudo realizado para avaliar a disponibilidade de FAEs em toda a Europa, foi possível observar que há também divergências nos países europeus, onde há prevalência dos FAEs tradicionais, segunda e terceira geração respectivamente e de acordo com a categoria de renda de cada país, constituindo assim obstáculos que dificultam o acesso principalmente aos novos FAEs gerando uma preocupação em relação a melhora da qualidade do tratamento da epilepsia em muitos países (BAFTIU et al., 2015).

Dados todos os fármacos utilizados para o tratamento da epilepsia é importante considerar o maior domínio dos mesmos, os novos agentes que foram aprovados recentemente e quais tendências estão ocorrendo para melhor gerenciar as informações sobre os mesmos (ZHAO et al., 2015).

5.5 Drug Load dos antiepilépticos

De acordo com os registros de todos os FAEs utilizados nesta pesquisa foi possível realizar a avaliação das dosagens, ou seja, a “*drug load*”. Esta foi calculada para cada paciente como a soma das razões PDD/DDD, onde temos que a PDD é a dose diária prescrita e a DDD é a dose diária definida. A DDD é uma unidade de medida comumente aplicada em pesquisas de utilização de medicamentos e é definida como a dose média de manutenção presumida por dia de um medicamento utilizado em sua principal indicação em adultos. A carga média encontrada nesta população foi de 3,8 (variação de 0,2 a 14,9) semelhante ao estudo realizado por Alexandre Júnior et al. (2011).

É possível notar que quanto maior o número de FAEs prescritos, maior é a *drug load*, conforme identificado pelo teste t de Student quando comparamos a média da *drug load* dos pacientes em monoterapia e politerapia; a diferença encontrada foi de 3,1 ($p < 0,001$). É possível justificar o valor desta diferença pelo fato da prevalência do

uso de politerapia (92,1%) onde estes valores podem sugerir o *overtreatment*, ou seja, tratamento excessivo com doses elevadas dos medicamentos (CANEVINI et al., 2010) (Figura 4).

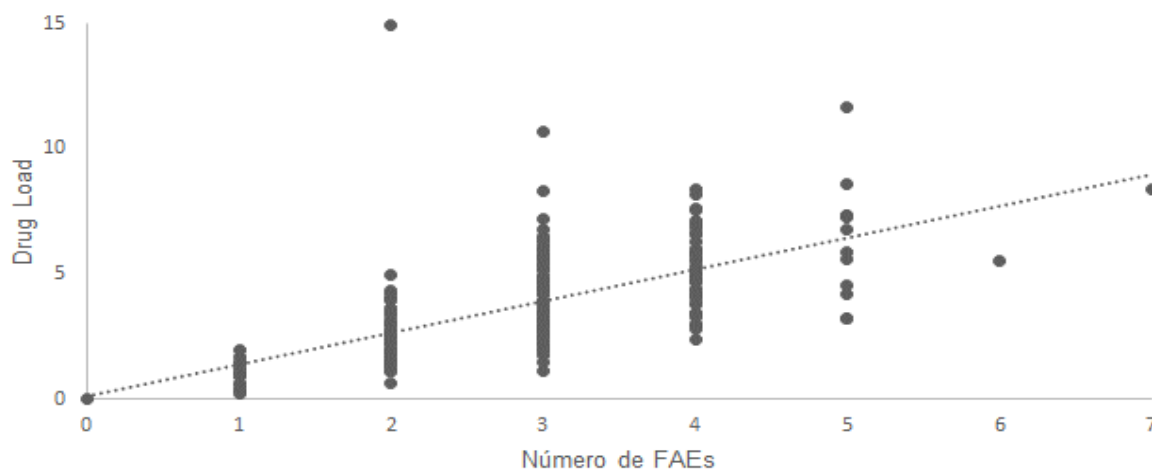


Figura 3. Relação PDD/DDD (*drug load*) e o número de FAEs utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Dentre as análises realizadas encontramos evidências de associação entre o número de crises e a *drug load* ($p < 0,05$), onde à medida que houver um descontrole das crises, este pode gerar um aumento da *drug load*. Embora o tratamento da epilepsia evolua facilmente para a situação de *overtreatment*, reverter este processo pode ser difícil e demorado e os riscos e benefícios devem ser avaliados, porém é relevante avaliar a possibilidade de redução do *overtreatment* nos pacientes com diagnóstico de epilepsia farmacorresistente visto que os mesmos podem vir a ter consequências clinicamente significativas como diminuição dos eventos adversos, melhor adesão ao tratamento, redução de custos e melhor controle das crises (BOURGEOIS, 2002; PERUCCA; KWAN, 2005).

Dentre os FAEs identificados na pesquisa foi realizada a comparação da média da PDD de cada um em relação a DDD, onde foi possível observamos valores que estavam acima da DDD: CBZ, CLB, PB, LTG, LEV, OXC, TPM, VPA, valores abaixo da DDD: BZP, CNZ, PHT, GBP, LCM e valores iguais: ESM e VGB (Tabela 7).

A previsão do efeito de um FAE é muito individual e dificulta estabelecer um padrão único de dosagens, o risco-benefício deve ser avaliado pelo clínico e de acordo com as queixas do paciente sendo muito importante informá-lo sobre

quaisquer alterações na terapia farmacológica (SANDER, 2008; SCHMIDT; ELGER; HOLMES, 2002).

Tabela 7. Comparação da média da Dose Diária Prescrita (PDD) e Dose Diária Definida (DDD) e diferença das dosagens dos FAEs utilizados pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Fármaco antiepiléptico	Média da PDD/mg	DDD/mg	Diferença em %
BZP	9,3	10	-7,5
CBZ	1037,5	1000	3,8
CLB	53,5	20	167,5
CNZ	2,7	8	-66,6
ESM	1250	1250	0,0
GPB	1620	1800	-10,0
LCM	183,3	300	-38,9
LEV	1642,8	1500	9,5
LTG	344,2	300	14,7
OXC	1675	1000	67,5
PB	200	100	100,0
PHT	245	300	-18,3
TPM	430	300	43,3
VGB	1500	1500	0,0
VPA	1681,8	1500	12,1

Devemos considerar que as DDDs representam uma medida imperfeita da exposição ao FAE, uma vez que os níveis séricos de uma determinada DDD podem sofrer influências marcantes dos fatores fisiológicos como os genéticos, idade, morbidades, fatores ambientais e interações com outros medicamentos prescritos. Assim esta variação na média de PDD em relação a DDD dos FAEs sugere a necessidade frequente de um regime de tratamento individual visando às necessidades de cada paciente (PATSALOS et al., 2008).

Quando tratamos da questão relacionada aos eventos adversos é mais provável que estes estejam associados a poli farmácia, assim é importante atentarmos para as interações farmacodinâmicas que podem levar a neurotoxicidade aumentada (por ex. uso de CBZ + LTG, prevalente nos nossos resultados) sendo estas identificadas através de uma observação clínica cuidadosa, já as interações farmacocinéticas são mais previsíveis podendo ser minimizadas e melhor controladas através da monitorização das concentrações séricas e/ou ajuste de doses (PERUCCA, 2002).

5.6 Eventos adversos dos antiepilépticos

Na farmacoterapia, o tratamento excessivo pode ser definido como uma carga excessiva de medicamentos, isto é, dosagens excessivas ou poli farmácia desnecessária, podendo ocasionar uma relação risco benefício abaixo do ideal. O risco do tratamento farmacológico excessivo da epilepsia é substancial e pode ter sérias consequências em termos de maior incidência e gravidade de eventos adversos, onde os mesmos podem variar desde o comprometimento sutil do sistema nervoso central a efeitos tóxicos evidentes como teratogenicidade, podendo até levar a deterioração paradoxal no controle das crises (PERUCCA; KWAN, 2005).

A análise deste indicador foi realizada através da utilização do questionário estruturado *Liverpool Adverse Events Profile Questionnaire (LAEP)* versão português-Brasil de Martins et al. (2011) onde todos os pacientes entrevistados referiram algum evento adversos; o estudo de Baker et al. (1997) com mais de cinco mil pacientes europeus, relatou taxas do *LAEP* de 95,5%.

De acordo com a análise dos escores do AEP identificamos que 83 pacientes (38,4%) apresentaram escore total ≥ 45 , podendo esta pontuação representar risco de intoxicação e necessitar de uma possível intervenção clínica (GILLIAM et al., 2004).

A frequência de ocorrências dos eventos adversos mais relatados como sempre ou frequentemente (pontuação = 4) foram: sonolência (10%), problemas de memória (9%), dificuldade de concentração (9%), sendo estes eventos adversos associados ao sistema nervoso central. (Figura 5.) Estes resultados também foram demonstrados no estudo de Kowski et al. (2016).

Quando comparamos qualitativamente os eventos adversos em relação aos esquemas terapêuticos mais prevalentes da nossa pesquisa foi possível notar que

os mesmos se enquadram no perfil descritivo dos eventos adversos dos FAEs utilizados pelos pacientes segundo PCDT de epilepsia 2019.

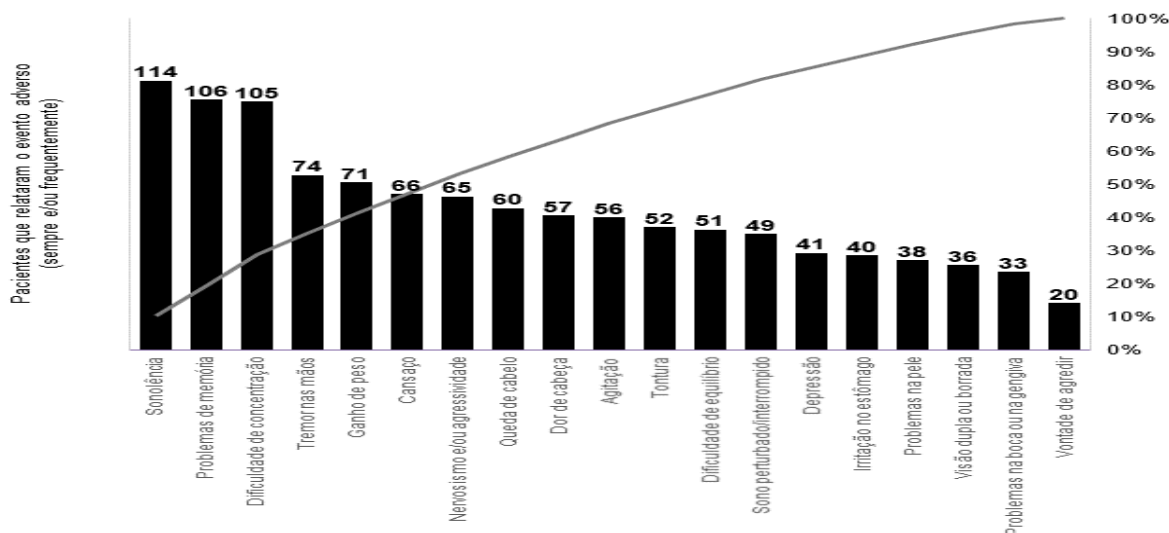


Figura 4. Eventos adversos relatados pelos pacientes através do questionário estruturado LAEP. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

]De fato, as taxas de eventos adversos podem ser influenciadas por diversos fatores, incluindo, sexo, idade, número de fármacos utilizados, frequência de crises, duração do tratamento e morbidades (BAFTIU et al., 2019). Foi realizada uma regressão logística binária para verificarmos a ocorrência destas possíveis associações citadas, porém, não encontramos nenhuma evidência de associação.

Quando analisamos os eventos adversos relatados pelos pacientes e a relação da PDD/DDD (*“drug load”*) não encontramos evidências de associação, resultados que corroboram com as pesquisas de Joshi et al. (2017) e Kowski et al. (2016).

A diversidade de esquemas terapêuticos encontrados, impossibilitou a análise comparativa entre os perfis de eventos adversos para que fosse possível tentar estabelecer alguma causalidade em relação ao fármaco utilizado pois a maioria estava em uso de politerapia (92,1%), fato este que corrobora em não encontramos nenhuma evidência de associação quando realizamos os cruzamentos das variáveis. O estudo randomizado de Deckers et al. (2002), obteve evidências de que a politerapia não está mais frequentemente associada com os eventos adversos quando comparada com a monoterapia, onde assim rejeitar a politerapia por medo de aumento da toxicidade não é justificável, mas devemos levar em consideração que a forma mais comum de tratamento excessivo, no entanto, envolve o uso desnecessário de terapia combinada

em pacientes que poderiam ser tratados de maneira ideal com um único FAE ou também com adição de um FAE adjuvante (PERUCCA, 2002).

Percebemos que a avaliação dos eventos adversos traz limitações, primeiramente em relação ao desenho transversal da pesquisa que impossibilitou o acompanhamento por um período mais prolongado destes pacientes, as dosagens e as combinações dos FAEs utilizadas pelos pacientes farmacorresistente são muito variadas e a sensibilidade individual de cada paciente aos efeitos terapêuticos e adversos estão sob a influência de fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PERUCCA et al., 2001).

O instrumento utilizado traz vantagens de ser confiável, fácil aplicação e baixo custo. Embora o mesmo pareça capaz de discernir diferentes perfis de eventos adversos de diferentes FAEs, relata padrões de sintomas semelhantes podendo assim ter sensibilidade abaixo do ideal; e a alta frequência de politerapia dificulta a possibilidade de tentar prever o evento adverso em relação ao fármaco, e os eventos adversos das comedicações utilizadas pela nossa população podem dificultar ou confundir os pacientes em relação aos dos FAEs no momento do autorrelato gerando um fator de confusão.

Para próximos estudos talvez o ideal seria randomizar os esquemas terapêuticos e aplicar mais de uma vez o instrumento de forma prospectiva, mas deve se levar em consideração que as combinações dos FAEs se diferem em relação as cargas e efetividade terapêutica, podendo certas combinações serem melhor toleradas que outras (KWAN; BRODIE, 2006).

De acordo com a prevalência do escore do *LAEP* ter sido maior na categoria < 45 pontos (61,6%), representando assim melhores resultados de toxicidade, corrobora com a hipótese de que os eventos adversos são determinados mais pela susceptibilidade individual e o tipo de FAE utilizado, gerando um reflexo de que os médicos que desenvolvem suas atividades clínicas nesta pesquisa estão sendo capazes de otimizar suas escolhas, suas dosagens, cargas e combinações.

5.7 Outras comorbidades e utilização de outros medicamentos

Em relação a outras comorbidades identificou-se a prevalência de hipertensão arterial (11%) seguida de hipotireoidismo (9%) e depressão (7%).

No caso de pacientes com epilepsia farmacorresistente, é preciso atentar para o tratamento de comorbidades psiquiátricas especialmente déficit de atenção,

ansiedade e depressão. A falha na identificação e tratamento destas comorbidades representam maior impacto para a qualidade de vida destes pacientes, onde os estudos mostram que a depressão constitui o principal preditor de uma qualidade de vida ruim (BETTING; GUERREIRO, 2008).

A maioria dos estudos envolvendo estes pacientes, principalmente aqueles que apresentam alterações estruturais como as do lobo frontal apresentam mais frequentemente manifestações psiquiátricas e neurológicas, onde estas são cada vez mais reconhecidas como marcadores etiológicos e prognósticos (THIJS et al., 2019).

Uma pesquisa realizada na Colômbia em uma população semelhante à nossa evidenciou taxas de 18% de comorbidades psiquiátricas (OROZCO-HERNÁNDEZ et al., 2019).

Considerando os medicamentos prescritos e utilizados concomitantemente com os FAEs obtivemos média de 3,9 (mínimo 1 e máximo 12), 26 pacientes em uso de sertralina (12,7%), 15 em uso de levotiroxina (7,3%), 15 em uso de risperidona (7,3%) e 9 em uso de amitriptilina (4,4%), esses dados se enquadram na relação das comorbidades encontradas na pesquisa (Tabela 8).

Tabela 8. Outros medicamentos utilizados com prescrição médica e outras comorbidades. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Medicamento	n	%
Sertralina	26	12,7
Levotiroxina	15	7,3
Risperidona	15	7,3
Amitriptilina	9	4,4
Sinvastatina	8	3,9
Fluoxetina	8	3,9
Haloperidol	8	3,9
Olanzapina	7	3,4
Outros	109	53,2

continua

conclusão

Outras Comorbidades	n	%
Hipertensão	15	11,0
Hipotireoidismo	13	9,0
Depressão	10	7,0
Diabetes	6	4,0
Outros	96	69,0

Quanto aos medicamentos não prescritos os mais utilizados foram: dipirona (30 pacientes – 27,5%) paracetamol (15 – 13,8%) e dorflex® (dipirona monoidratada, citrato de orfenadrina, cafeína anidra) (10 – 9,2%). Estes medicamentos se enquadram na classe dos Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), ou seja, estão disponíveis no mercado isentos de prescrição médica devido sua efetividade e segurança para tratar sintomas e doenças menores. No Brasil, esta classe de medicamentos é regulamentada pela Resolução - RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 que prevê a categoria de venda destes produtos (ANVISA, 2003) (Tabela 9).

Tabela 9. Distribuição dos medicamentos não prescritos. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Medicamento	n	%
Dipirona	30	27,5
Paracetamol	15	13,8
Dorflex®	10	9,2
Omeprazol	4	3,7
Ibuprofeno	4	3,7
Outros	46	42,2

De acordo com a revisão sistemática de Halila et al. (2015) a qualidade metodológica dos estudos em relação aos medicamentos isentos de prescrição médica, de acordo com os estudos incluídos é moderada a alta, sugerindo assim que as qualidades das evidências disponíveis são boas o suficiente para seu uso na

prática clínica da maioria dos medicamentos avaliados, como os analgésicos, anti-inflamatórios, antifúngicos e outros.

A automedicação é uma prática corrente no Brasil e envolve, principalmente, o uso dos MIPs, nossos resultados corroboram com estudos de base populacional onde a automedicação mostrou-se associada ao sexo feminino, faixa etária de 20-39 anos de idade, e escolaridade ≥ 12 anos de estudo, onde os analgésicos e os relaxantes musculares foram os grupos terapêuticos mais utilizados por automedicação, sendo a dipirona o fármaco mais consumido (ARRAIS et al., 2016; MENGUE et al., 2016).

Foi possível perceber que o uso destes fármacos na nossa população pode estar ligado a um evento adverso bastante relatado pelos participantes: enxaqueca; Dhaem (2019) evidenciou 21,2% do mesmo evento em pacientes com epilepsia focal. Desta forma se faz necessário que estes pacientes recebam orientação adequada em relação ao uso destes medicamentos para que possam atentar-se aos seus possíveis riscos.

5.8 Acesso aos medicamentos e serviços de saúde

O acesso a medicamentos é um componente indispensável para que as populações tenham uma cobertura universal e equânime de saúde, sendo assim um dos indicadores relacionados aos avanços na garantia do direito à saúde. No Brasil o marco legal para assegurar o acesso aos medicamentos foi estabelecido pela lei 8080/1990 que estabeleceu o direito de todos os cidadãos a assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica.

Avaliamos o acesso aos medicamentos e aos serviços de saúde através de um questionário elaborado pela própria pesquisadora tendo como referência o instrumento estruturado *PCATool-Brasil* (avalia os serviços na atenção primária) onde o acesso regular foi definido pela obtenção de todos os medicamentos nos últimos seis meses até a data da coleta das informações, independentemente da forma de aquisição ser pago ou gratuito.

Encontramos o valor de acesso aos medicamentos (gratuitamente) de 66,4%, valor este melhor que o esperado nos países de baixa e média renda como o Brasil onde a proporção do acesso total varia de 50 a 60% (ÁLVARES et al., 2017).

Avaliamos o desabastecimento dos FAEs fornecidos aos pacientes através da rede pública, 143 deles relataram ter havido alguma falha em relação a um ou mais medicamentos utilizados, assim calculamos a média de quantas vezes houve o desabastecimento no período analisado (seis meses) chegando ao resultado de 4,0 (dp= 3,34) e os medicamentos com maior risco de desabastecimento foram: LTG (27,6%), CLB (25,4%), TPM (21,1%). Mesmo diante deste fato os pacientes relataram não ficar sem usar o medicamento, adquirindo-os de forma paga quando necessário: 33,6%. Um estudo sobre acesso dos medicamentos do CEAF conduzido no Rio de Janeiro encontrou valores de acesso gratuito e parcial respectivamente de 46,1% e 25,7% (LIMA-DELLAMORA; CAETANO; OSORIO-DE-CASTRO, 2012).

Avaliar o acesso aos medicamentos e aos serviços de saúde é um desafio, encontramos valores muito divergentes em relação a outros estudos com variações de 50 a 98% (FRITZEN; MOTTER; PANIZ, 2017; LAFAIETE et al., 2011; MEINERS et al., 2017; ROVER et al., 2016).

Este fato pode ser justificado por diversos fatores como o tipo de patologia pesquisada, a classe farmacológica, o número de medicamentos utilizados pelos pacientes, a baixa disponibilidade de medicamentos nas unidades públicas de saúde, políticas públicas e principalmente a falta de padronização dos instrumentos de coleta de informação para o desenvolvimento das pesquisas.

De acordo com a classe farmacológica dos medicamentos utilizados nesta pesquisa e a prevalência de utilização dos mesmos constatamos que a aquisição dos mesmos era prevalentemente pelo componente básico (CBAF) concomitantemente com o componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) 49,3%.

O CEAF tem como objetivo garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial para todas as condições clínicas contempladas por meio das diferentes linhas de cuidado, obedecendo aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes e esquemas terapêuticos definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2009).

Contamos como uma política de saúde que apresenta uma estrutura bem delineada, mas de acordo com o afunilamento do modelo é possível perceber que as ações práticas vão se tornando mais complexas de serem geridas, ficando

evidente que os componentes da assistência farmacêutica, principalmente o CEAF, adquiriu uma dimensão tanto do ponto de visto financeiro, porque o medicamento hoje é reconhecido como um bem de alto valor agregado, quanto da gestão que necessita de programações que contribuam para aperfeiçoá-lo de forma que seja possível contemplar uma resposta de ações e serviços mais efetivos a fim de garantir melhorias no acesso, diminuição das falhas de abastecimento e promoção do acesso ao cuidado minimizando as limitações das políticas de medicamentos no país (ROVER et al., 2016; SOPELSA, 2017).

De 67 pacientes que responderam receber orientação profissional durante a aquisição dos medicamentos 62,7% relataram que esta orientação era fornecida pelo farmacêutico; e em relação ao número de consultas médicas anuais encontramos média de 3,2 (dp= 1,72).

Segundo revisão sistemática que avaliou as contribuições do cuidado farmacêutico clínico na epilepsia, sugere-se que os serviços clínicos podem melhorar os resultados do tratamento e a saúde relacionada aos pacientes com epilepsia, podendo o farmacêutico atuar diretamente no acompanhamento farmacoterapêutico, revisão e monitorização dos medicamentos, medição e avaliação dos resultados em saúde (REIS et al., 2016).

De acordo com os FAEs disponíveis atualmente no Brasil e os de maior prevalência de uso nesta pesquisa, é possível perceber que o padrão de prescrições ainda é composto pelos fármacos tradicionais como primeira escolha do tratamento onde apesar do perfil de eventos adversos serem piores a efetividade em relação aos FAEs novos são semelhantes, mas havendo discrepâncias de custos (BRASIL, 2010a).

Em relação ao custo dos mesmos, que também deve ser considerado antes da introdução do medicamento, principalmente em pacientes com nível social mais baixo, é preconizado o uso de medicamentos que sejam distribuídos pelo sistema de saúde e que permitam um número menor de administração diária acabam sendo mais adequados favorecendo maior adesão ao tratamento farmacológico. (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos dados relacionados ao acesso dos medicamentos e serviços de saúde pelos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Variáveis (n=217)	Sim (%)	Não (%)
Desabastecimento do medicamento	65,0	35,0
Necessidade de comprar o medicamento	33,6	66,4
Aquisição do medicamento pelo próprio paciente	41,9	58,1
Orientação profissional na obtenção do medicamento	31,8	68,2
Compreensão das orientações fornecidas	97,1	2,9
Facilidade de acesso geográfico na aquisição do medicamento	87,9	12,1

De acordo com o estudo que avaliou tendências na aquisição de medicamentos pelo governo federal brasileiro no período de 2006 a 2013 evidenciou o predomínio em relação aos gastos de três grupos terapêuticos: imunossupressores, antivirais e agentes antineoplásicos, sendo assim estes resultados nos leva a refletir sobre a possibilidade de que os pacientes que utilizam uma determinada classe farmacoterapêutica possam se beneficiar mais nos procedimentos de aquisição dos medicamentos (LUZ et al., 2017).

Outros fatores também podem estar envolvidos como por exemplo os médicos em todo o sistema fazerem escolhas terapêuticas individuais que podem afetar as despesas, o processo de seleção do medicamentos não ser aceito por todos e sofrer pressões por inovação, a falta do poder necessário do comprador nas negociações de preços, como acontece com muitos outros países de renda média com restrições financeiras, até a revisão inadequada e a falha na aderência às diretrizes terapêuticas (SANTOS-PINTO et al., 2013; WHO, 2016).

Frente a isto destaca-se a importância para que o governo federal reoriente as políticas e estratégias de aquisição dos medicamentos, através de estudos epidemiológicos no país a fim de conhecer as necessidades dos pacientes que utilizam das mais diversas classes terapêuticas e os fatores que impulsionam o crescimento ou declínio dos gastos com os medicamentos.

5.9 Conhecimento sobre o tratamento farmacológico

O principal tratamento disponível para a maioria dos pacientes com epilepsia é o FAE, o uso inadequado deste tipo de medicamento aumenta diretamente a chance de recorrência de crises convulsivas. Estas falhas em seguir os regimes prescritos de medicamentos são bastante difundidas em pacientes com epilepsia, principalmente entre os adolescentes e idosos (BUCK et al., 1997).

Analizamos quantitativamente a capacidade geral dos pacientes com epilepsia farmacorresistente da nossa pesquisa administrar seus medicamentos de uso oral com segurança através do teste *MedTake* que avaliou a dosagem, indicação, coingestão de alimentos ou água e o regime terapêutico em relação aos FAEs utilizados; o teste é pontuado para cada agente com porcentagens de ações corretas igualmente ponderadas, onde foi possível observar o escore médio de 93,5 (dp= 16,7).

De acordo com as análises realizadas não encontramos nenhuma evidência que pudesse ter associação ao tratamento inadequado, como por exemplo, sexo, idade, escolaridade, renda e esquemas terapêuticos utilizados, porém o *MedTake* correlacionou-se positivamente ($p < 0,05$) com o teste *BMQ* (utilizado para medir a adesão ao tratamento farmacológico), indicando assim que os pacientes que apresentaram melhores escores no *MedTake* tendem a ter melhor adesão ao tratamento proposto.

A capacidade de seguir o tratamento corretamente envolvendo o uso de diferentes FAEs demonstra a participação dos pacientes e seus cuidadores com a gestão do tratamento farmacológico em nossos resultados, fato que pode ser justificado quando comparamos o autorrelato do paciente em relação aos FAEs utilizados e a prescrição médica registrada no prontuário médico eletrônico individualmente. De 845 medicamentos identificados na pesquisa através do autorrelato dos pacientes, 88 (10,4%) estavam divergentes com a dosagem registrada no prontuário médico.

De acordo com a pesquisa de Freitas-Lima et al. (2015), realizada no mesmo centro utilizando um questionário que continha um campo aberto para pacientes e cuidadores expressarem suas dúvidas a frequência de relatos se referiram frequente e respectivamente ao tratamento, com dúvidas sobre possível cura e/ou cirurgia, epilepsia em geral (o que é, o que causa) e obtenção de benefícios trabalhistas e previdenciários.

Outras pesquisas que utilizaram o *MedTake* em estudos transversais obtiveram valores variados de escore compreendendo uma faixa de 60 a 100%, porém populações e patologias destes mesmos estudos eram divergentes da nossa amostra, seria interessante que tivéssemos acesso a prescrição do paciente no momento da aplicação do instrumento a fim de aumentar a especificidade do mesmo (GOMES et al., 2011; OKUMURA et al., 2016; PERES et al., 2019).

5.10 Adesão ao tratamento farmacológico

Existem muitas consequências potenciais da não adesão aos planos de tratamento com FAEs, incluindo aumento do número de crises, status epiléptico, internação hospitalar e aumento dos custos com saúde (HENNING et al.; 2019).

A avaliação da adesão ao tratamento farmacológico é uma ferramenta importante para identificar e prevenir problemas relacionados ao medicamento, foi realizada através do questionário padronizado *Brief Medication Questionnaire (BMQ)* onde dos 217 pacientes que participaram da pesquisa evidenciamos que 103 deles (47,5%) apresentaram algum comprometimento em relação a esta medida sendo classificados assim como pacientes que apresentaram provável baixa adesão ao tratamento farmacológico versus 114 (52,5%) classificados como pacientes com provável adesão (Figura 6).

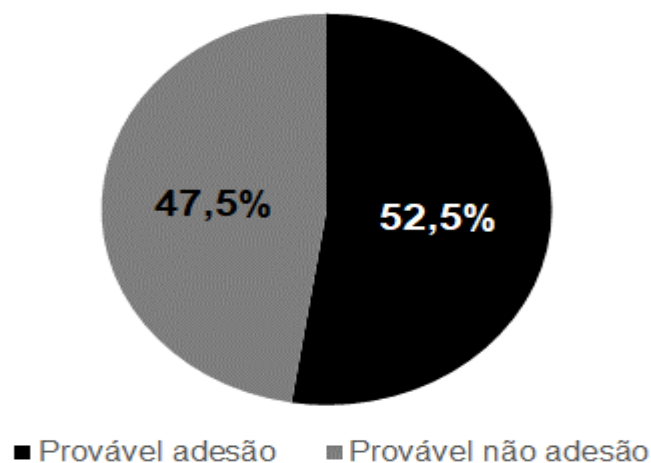


Figura 5. Escore de adesão dos pacientes da pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

As taxas de não adesão entre os pacientes com epilepsia são amplamente variáveis, de 26 a 95,4% e a adesão a terapia farmacológica é o principal determinante do sucesso do tratamento (SIQUEIRA et al., 2020). Alguns estudos relatam diferentes faixas de adesão para pacientes adultos (40 a 60%) e crianças (25-75%) (BEM; NEUMANN; MENGUE, 2012; HORNE; WEINMAN, 1999).

Os medicamentos não serão efetivos se os pacientes não seguirem o tratamento prescrito; no entanto, nos países desenvolvidos, apenas 50% dos pacientes que sofrem de doenças crônicas seguem as recomendações de tratamento. Nos países em desenvolvimento, quando somamos o acesso precário aos cuidados de saúde, a falta de diagnóstico apropriado e as limitações de acesso aos medicamentos, a baixa adesão pode ser uma ameaça que pode tornar inútil qualquer esforço para melhorar as condições crônicas de saúde (WHO, 2003).

De acordo com as análises realizadas através do *BMQ*, encontramos evidências de associação entre adesão e escolaridade, valores de $p < 0,05$. Também encontramos evidências positivas ao analisarmos a adesão e o conhecimento do paciente sobre a farmacoterapia (*BMQ x MedTake*) com $OR = 2,51$ (IC 95%, 1,11; 5,65) (Figura 7).

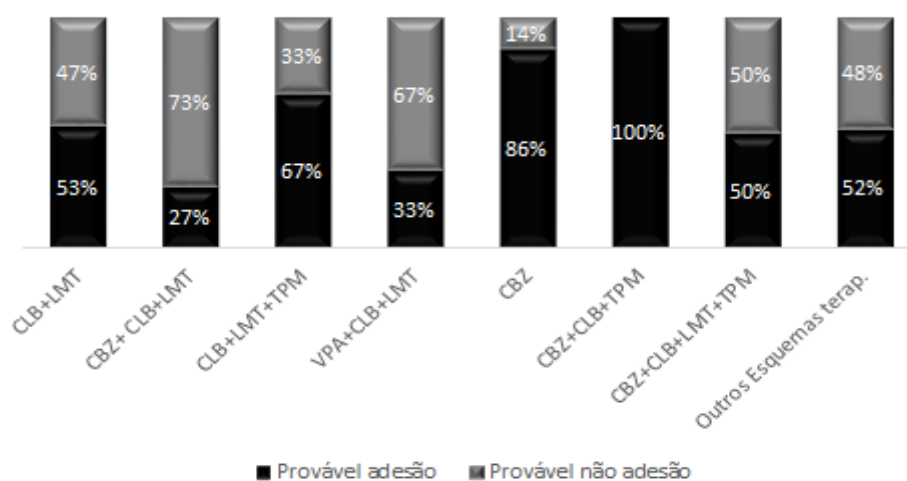


Figura 6. Associação dos escores de *BMQ* e a prevalência dos esquemas farmacoterapêuticos encontrados na pesquisa. AEDC do HCFMRP-USP, Ribeirão Preto, SP, 2019.

Estes fatores estão respectivamente relacionados a fatores socioeconômicos, condições clínicas, e terapia farmacológica, estudos que avaliaram as influências que

podem levar a não adesão através do *BMQ* elencaram as mesmas associações em relação a nossa pesquisa onde hora traziam evidências de correlações com a adesão, hora não. Sendo assim este fato pode estar diretamente relacionado com as características da população estudada, o delineamento dos estudos, e os instrumentos utilizados, dificultando assim estabelecer um padrão para a frequência e relações causais da não adesão (ALSOUS et al., 2018; HENNING et al., 2019; ILIC et al., 2018).

Um fato importante que deve ser levado em consideração é a questão da nossa amostra ser constituída de politerapia e este elemento podem causar subjetividade para a avaliação do escore da adesão através do teste *BMQ*.

De acordo com a revisão sistemática de Yang et al. (2018) onde foram incluídos 3955 participantes, o suporte familiar, menor número de indivíduos na família, apoio de profissionais de saúde e maior nível socioeconômico dos pacientes foram associados a uma melhor adesão à medicação. No entanto, foram encontrados resultados contraditórios quanto aos efeitos da idade, frequência das crises, tipo de crise, tipo de medicamento e número de medicamentos administrados.

No Reino Unido encontrou-se taxas de não adesão de 44% através da utilização de métodos combinados com o *BMQ* para medir a adesão em crianças e adolescentes e suas perspectivas e crenças em relação aos FAEs concluindo que o uso de mais de um método aumenta a sensibilidade para detecção de não adesão a terapia farmacológica (CHAPMAN et al., 2014).

A não adesão pode variar de uma dose ocasionalmente perdida a um padrão crônico nos regimes farmacológicos, por isso é muito importante discutir quais ferramentas estão disponíveis para melhorar a adesão que podem levar ao impacto potencial nos resultados de saúde, cuidado do paciente e também nos orçamentos.

Entrevistamos uma população altamente selecionada atendida em um centro de referência localizado em um hospital universitário e, portanto, os resultados podem a princípio se tornarem mais difíceis de serem generalizados diretamente para grupos de pacientes menos complexos.

Segundo as diretrizes de adesão a medicamentos do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (2009), as percepções dos pacientes sobre seus medicamentos (crenças, preocupações e necessidades), seu envolvimento nas decisões do tratamento e sua capacidade de lidar com as questões "práticas" de administrá-los diariamente conforme recomendado estavam muito mais fortemente

relacionadas à não adesão do que as variáveis clínicas e demográficas (incluindo idade, número de medicamentos administrados, tipo de convulsão e duração da epilepsia). Sendo assim intervenções para apoiar uma adesão ideal ao tratamento da epilepsia devem ser adaptadas para abordar as dúvidas sobre estas questões a fim de que seja possível auxiliar os pacientes para superar as dificuldades práticas e envolvê-los nas decisões do seu próprio tratamento.

Fica evidente que o farmacêutico clínico é capacitado para avaliar e monitorar estes fatores potencialmente modificáveis da não adesão (esquecimento, eventos adversos, preocupações dos pacientes, entre outros) e elaborar intervenções educacionais rotineiras nas consultas ambulatoriais ou no seu respectivo ambiente de trabalho a fim de contribuir para gerar resultados mais expressivos na adesão ao tratamento da epilepsia.

5.11 Monitorização terapêutica

A monitorização terapêutica é uma ferramenta bastante utilizada para otimizar a terapia farmacológica quando consideramos a dose (mg/kg/dia) do FAE, é também bastante utilizada para mensurar a adesão ao tratamento.

No entanto, os níveis séricos não são uma medida perfeita, embora possamos medir os níveis sanguíneos dos FAEs é difícil traduzi-los em medidas comparáveis de adesão para pacientes que utilizam diferentes medicamentos e dosagens; os níveis sub terapêuticos de um determinado medicamento no soro pode ser devido a não adesão ou pela necessidade individual de um ajuste de dosagem por possíveis divergências nos processos metabólicos (absorção, metabolização e excreção) de cada paciente podendo desta forma ser associado a má adesão mesmo que a ingestão dos FAEs seja regular e de acordo com a prescrição (TOMSON; JOHANNESSEN, 2000).

Do total da nossa amostra, 28 pacientes (12,9%) tinham registros de monitorização terapêutica no prontuário médico eletrônico considerando o período de 01/01/2018 até a data da coleta das informações de cada paciente, resultando no total de 34 monitorizações de FAEs tradicionais: CBZ (18), PB (6), VPA (9), e um FAE de segunda geração: LTG (1) que foi realizada fora do HCFMRP; destas amostras 26 estavam dentro dos intervalos de referência, quatro estavam acima e quatro abaixo.

A falta de dados acerca desta informação pode estar relacionada com o fato dos pacientes com epilepsia farmacorresistente utilizarem muitos fármacos de segunda geração, dificultando assim o acesso a esta ferramenta de análise pelo AEDC, visto que até o momento da pesquisa não havia disponibilidade deste serviço para os FAEs de segunda geração, porém seria interessante avaliar a possibilidade de estender a frequência da monitorização dos FAEs tradicionais e a viabilidade de implantação da monitorização dos demais a fim de que seja possível em estudos futuros obter resultados mais expressivos que possam ser confrontados com outras informações, especialmente quando se objetiva individualizar as concentrações plasmáticas dos pacientes e determinar casos de baixa adesão (PATSALOS; SPENCER; BERRY, 2018).

5.12 Contribuições do farmacêutico

O impacto das doenças crônicas aumenta o interesse na investigação de serviços que contribuam para melhorar a qualidade do cuidado ao paciente.

O cuidado farmacêutico é um modelo de prática que orienta a provisão de uma variedade de serviços ao paciente, a família e a comunidade, através de ações integradas entre o farmacêutico e a equipe multiprofissional de saúde. O farmacêutico que assume o cuidado como seu modelo de prática profissional tem a responsabilidade de atuar para atender às necessidades de saúde do paciente, e este processo se dá através de inúmeras abordagens sendo aplicável a diferentes cenários, níveis de atenção e perfis de paciente, em especial os com epilepsia farmacorresistente.

Através dos estudos de utilização de medicamentos os farmacêuticos têm a possibilidade de construir critérios para incrementar a qualidade dos serviços farmacêuticos e detectar falhas no cuidado com objetivo de educar e realizar o rastreamento em saúde.

A falta ou a carência de informações dos pacientes com epilepsia farmacorresistente é um dos fatores que promove a não adesão terapêutica, podendo interferir no controle das crises e reduzir a qualidade de vida dos pacientes (FOGG et al., 2012).

Diante do exposto é de suma importância evidenciar como o trabalho farmacêutico busca melhores resultados neste cenário tão complexo. As ações

farmacêuticas têm como objetivo avaliar a adequabilidade do perfil de consumo dos medicamentos através da revisão da farmacoterapia, identificar, prevenir e resolver problemas relacionados a farmacoterapia (PRM), em especial à segurança dos medicamentos (dosagens, interações, incompatibilidades físico químicas, toxicidade e eventos adversos), conciliação de medicamentos, monitorização terapêutica, entre outras, visando sempre o uso racional dos medicamentos de acordo com as necessidades individuais de saúde do paciente.

Foi possível observar de acordo com nossos resultados que a população analisada seria muito beneficiada com os serviços farmacêuticos, principalmente em relação aos aspectos relacionados a não adesão ao tratamento farmacológico.

Nossa pesquisa conta com limitações; o fato de termos um número amostral relativamente grande para o período de realização da pesquisa e a aplicação dos instrumentos na sala de espera da consulta médica dos pacientes nos proporcionou dificuldades de gestão em relação ao tempo para a aplicação dos mesmos. De acordo com a população estudada seria relevante pensar em um delineamento de estudo composto por um período de acompanhamento mais extenso a fim de avaliar com melhor precisão os dados pesquisados, principalmente em relação ao perfil farmacológico de cada paciente e seus eventos adversos, visto que a pesquisa apresentou diferentes diagnósticos de epilepsia com distintas manifestações clínicas e diferentes respostas ao tratamento.

A aplicação de um instrumento para avaliar a qualidade de vida dos pacientes é outro ponto importante a considerarmos quando se trata de epilepsia farmacorresistente. A logística das consultas ao prontuário médico eletrônico dos pacientes, se realizada antes da entrevista poderia ter nos fornecido melhores oportunidades de esclarecimentos com o próprio caso houvesse divergências de informações.

Entretanto, nossa pesquisa gerou um vasto número de informações acerca desta população com características diversas a serem geridas pelos epileptologistas, a fim de contribuir para a avaliação de pontos importantes em relação ao tratamento farmacológico. Os resultados permitiram caracterizar a população e o acesso aos FAEs, bem como aos serviços de saúde que contam com barreiras políticas e econômicas do nosso país.

A pesquisa utilizou instrumentos validados e de fácil aplicação, podendo ser facilmente conduzida por outros centros. Os resultados obtidos podem ser

extrapolados para outras populações de pacientes que convivem com a epilepsia farmacorresistente, pois o acesso aos medicamentos e aos sistemas de saúde, bem como aos medicamentos que utilizam para o tratamento dessa enfermidade são semelhantes em todo território nacional.

6 CONCLUSÕES

O estudo de 217 pacientes com epilepsia farmacorresistente em tratamento no AEDC do HCFMUSP, com idade média de 39,5 anos (dp=12,7), a maioria do sexo feminino (53,5%), com diagnóstico prevalente de epilepsia focal (53,9%), em uso de politerapia (92,1%) e tempo de tratamento médio de 25,8 anos (dp=13,1) nos permitiu a produção de informações a fim de concluir o seguinte.

Os FAEs mais utilizados foram CLB (65,3%), LTG (62,9%), CBZ (41,6%) e TPM (35,2%).

As prescrições foram compostas da combinação de três FAEs (41%), os esquemas farmacoterapêuticos de maior prevalência de acordo com a politerapia foram: CLB e LTG (7,9%), CBZ, CLB e LTG (6,9%), CLB, LTG e TPM (5,6%) e VPA, CLB e LTG (4,2%) e a *Drug load* resultou na média de 3,8 (variação de 0,2 a 14,9).

O escore médio do *AEP* foi de 41,4 (dp=11,4) onde os pacientes que apresentaram valores ≥ 45 pontos foi de 38,4%; os eventos adversos mais prevalentes foram: sonolência (10%), problemas de memória (9%) e dificuldade de concentração (9%). O resultado da regressão logística binária para verificar as possíveis associações das variáveis de interesse não apresentou nenhuma associação significativa.

Em relação as análises sobre a utilização de outros medicamentos e comorbidades identificamos a prevalência de hipertensão arterial (11%), seguido de hipotireoidismo (9%) e depressão (7%). Considerando todos os fármacos utilizados pelos pacientes obtivemos média de 3,9 (dp=1,78), e os mais utilizados de acordo com a utilização da prescrição médica foram sertralina (12,7%), levotiroxina (7,3%), risperidona (7,3%) e amitriptilina (4,4%) e quanto aos utilizados com ausência de prescrição médica encontramos: dipirona (27,5%), paracetamol (13,8%) e dorflex® (9,2%).

Os resultados sobre o acesso aos medicamentos evidenciaram que 66,4% dos pacientes têm acesso aos medicamentos de forma gratuita, 31,8% recebem informações profissional durante a aquisição do medicamento e média de consulta anual de 3,2 (dp=1,7).

Na análise do conhecimento sobre o tratamento farmacológico através do teste *MedTake* encontramos escore médio de 93,5 (dp=16,7) e o mesmo se correlacionou positivamente com o *BMQ* ($p < 0,05$) onde foi possível inferir que os pacientes que apresentaram melhores resultados no *MedTake* têm melhores chances de serem mais aderentes ao tratamento proposto.

A não adesão ao tratamento segundo teste *BMQ* foi de 47,5%, as variáveis que apresentaram associação significativa ($p < 0,05$) em relação a adesão terapêutica foram: escolaridade, esquemas terapêuticos utilizados, e conhecimento sobre o tratamento.

Os perfis de prescrições estão adequados com as diretrizes nacionais e limitações da nossa política de medicamentos, porém nossa população necessita de um trabalho de cuidado integrado e contínuo entre os profissionais de saúde a fim de proporcionar melhoras nas taxas de adesão fazendo com que a evolução deste parâmetro possa trazer mais benefícios ao tratamento e refletir na melhora do controle das crises, levando em consideração as diferenças regionais, sociodemográficas e assistenciais.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE JUNIOR, V. et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. **Epileptic Disorders**, Montrouge, v. 13, n. 1, p. 56-60, mar. 2011.
- ALSOUS, M. et al. Predictors of nonadherence in children and adolescents with epilepsy: a multimethod assessment approach: a multimethod assessment approach. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 85, p. 205-211, aug. 2018.
- ÁLVARES, J. et al. Access to medicines by patients of the primary health care in the Brazilian unified health system. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 1-9, 22 set. 2017.
- AMBIEL, I. S. S.; MASTROIANNI, P. C. Resultados da Atenção Farmacêutica no Brasil. **Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 469-474, nov. 2013.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 138, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o enquadramento na categoria de venda de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 104, Seção 1, p. 28, 2 jun. 2003.
- ARCANGELO, V. P.; PETERSON, A. M. **Pharmacotherapeutics for advanced practice**. 2nd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 935 p.
- ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 1-11, dez. 2016.
- AZAR, N.; ABOU-KHALIL, B. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. **Seminars in Neurology**, New York, v. 28, n. 3, p. 305-316, jul. 2008.
- BAFTIU, A. et al. Availability of antiepileptic drugs across Europe. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 56, n. 12, p. 191-197, 19 oct. 2015.
- BAFTIU, A. et al. Safety aspects of antiepileptic drugs - a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 75, n. 8, p. 1153-1160, 18 apr. 2019.
- BAKER, G. A. et al. Quality of life of people with epilepsy: a european study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 38, n. 3, p. 353-362, mar. 1997.
- BALDONI, A. O. **Epilepsia refratária e lamotrigina: monitorização terapêutica e resposta clínica em pacientes ambulatoriais**. 2013. 99 f. Tese (Doutorado em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.
- BALDONI, A. O. et al. Epilepsia. In: OBRELI NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M. (org.). **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2017. p. 261-336.

- BEN, A. J.; NEUMANN, C. R.; MENGUE, S. S. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 279-289, abr. 2012.
- BERGSTEN-MENDES, G. Uso racional de medicamentos: o papel fundamental do farmacêutico. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n., p. 569-571, abr. 2008.
- BETTING, L. E.; GUERREIRO, C. A. M. Tratamento das epilepsias parciais. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 25-31, nov. 2008.
- BETTING, L. E. et al. Tratamento da epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 4, p. 1045-1070, dez. 2003.
- BEYENBURG, S.; STAVEM, K.; SCHMIDT, D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 53, n. 3, p. 512-520, 13 jan. 2012.
- BODALIA, P. N. et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v.76, n. 5, p. 649-667, nov. 2013.
- BOURGEOIS, B. F. D. Reducing overtreatment. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 52, n. 1, p. 53-60, nov. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria MS n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 215-E, Seção 1, p. 18, 10 nov. 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Portaria n. 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 - Consolidação do SUS e Aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, p. 43-51, 23 fev. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 228, Seção 1, p. 725-771, 1 dez. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 492, de 23 de setembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia Refratária. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, Seção 1, p. 673-679, 24 set. 2010a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da assistência farmacêutica**. Brasília, DF, 2010b. 262 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

- BRASIL. Ministério da Saúde. **RENAME-Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 04 jun. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde (org.). **PCDT-Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia: Relatório de Recomendação**. Brasília, DF, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em: 03 mar. 2020.
- BRAWLEY, L. R.; CULOS-REED, S. N. Studying adherence to therapeutic regimens. **Controlled Clinical Trials**, New York, v. 21, n. 5, p. 156-163, oct. 2000.
- BRESNAHAN, R. et al. Clobazam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 10, n. 10, p. 1-31, 22 oct. 2019.
- BUCK, D. et al. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. **Seizure**, London, v. 6, n. 2, p. 87-93, apr. 1997.
- CANEVINI, M. P. et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. **Epilepsia**, New York, v. 51, n. 5, p. 797-804, may 2010.
- CAMPOS, G. et al. In vitro and in vivo experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for pharmacoresistant epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 146, p. 63-86, oct. 2018.
- CAMPOS, M. S. A. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 36, n. 12, p. 1255-1271, dec. 2016.
- CERDÁ, J. M. M. et al. Guia oficial de la Sociedad Española de Neurología de Práctica Clínica en Epilepsia. **Neurología**, Barcelona, v. 31, n. 2, p. 121-129, mar. 2016.
- CHAPMAN, S. C. E. et al. Patients' perspectives on antiepileptic medication: relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 31, p. 312-320, feb. 2014.
- DECKERS, C. L. P. et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 42, n. 11, p. 1387-1394, 12 jan. 2002.
- DHAEM, O. A. J. B. et al. Migraine comorbidity and cognitive performance in patients with focal epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 97, p. 29-33, aug. 2019.

- EATOCK, J.; BAKER, G. A. Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Albany, v. 3, n. 1, p. 117-131, feb. 2007.
- FOGG, A. et al. An exploratory study of primary care pharmacist-led epilepsy consultations. **International Journal of Pharmacy Practice**, London, v. 20, n. 5, p. 294-302, 18 may 2012.
- FREITAS-LIMA, P. et al. Drug utilization profile in adult patients with refractory epilepsy at a tertiary referral center. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 71, n. 11, p. 856-861, nov. 2013.
- FREITAS-LIMA, P. et al. The social context and the need of information from patients with epilepsy: evaluating a tertiary referral service. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 298-303, abr. 2015.
- FRITZEN, J. S.; MOTTER, F. R.; PANIZ, V. M. V. Regular access and adherence to medications of the specialized component of pharmaceutical services. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, p. 109, 27 nov. 2017.
- GILLIAM, F. G. et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 62, n. 1, p. 23-27, 12 jan. 2004.
- GOMES, D. C. et al. Ability to follow anti-reabsorptive drug treatment in postmenopausal women with reduced bone mass. **Menopause**, New York, v. 18, n. 5, p. 531-536, may 2011.
- GONZÁLEZ, F. J. L. et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. **Neurología**, Barcelona, v. 30, n. 7, p. 439-446, sept. 2015.
- HALILA, G. C. et al. Review of the efficacy and safety of over-the-counter medicine. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 403-414, jun. 2015.
- HANAYA, R.; ARITA, K. The New Antiepileptic Drugs: their neuropharmacology and clinical indications. **Neurologia Medico-chirurgica**, Tokyo, v. 56, n. 5, p. 205-220, 2016.
- HASAN, S. S. et al. Antiepileptic drug utilization and seizure outcome among pediatric patients in a Malaysian public hospital. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 1, n. 51, p. 21-27, jan. 2010.
- HCFMRP-USP. **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo**. Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: http://hc.fm.usp.br/index.php?option=com_content&view=article&id=102:instituto-central&catid=27:unidades&Itemid=226. Acesso em: 23 jan. 2020.
- HENNING, O. et al. Refractory epilepsy and nonadherence to drug treatment. **Epilepsia Open**, Hoboken, v. 4, n. 4, p. 618-623, 6 nov. 2019.

- HOPKER, C. C. et al. A pessoa com epilepsia: percepções acerca da doença e implicações na qualidade de vida. **Codas**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 1-8, mar. 2017.
- HORNE, R.; WEINMAN, J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. **Journal of Psychosomatic Research**, London, v. 47, n. 6, p. 555-567, dec. 1999.
- HOVINGA, A. C. et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of Life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. **Epilepsy Behavior**, San Diego, v. 13, n. 2, p. 316-322, aug. 2008.
- ILAE. International League Against Epilepsy. **Operational Classification of Seizure Types 2017**. London, 2017. Disponível em: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/operational-classification-2017>. Acesso em: 21 jan. 2020.
- ILIC, V. et al. Association between adverse effects and parental beliefs about antiepileptic medicines. **Medicina**, Kaunas, v. 54, n. 4, p. 60, 28 aug. 2018.
- JOSHI, R. et al. Adverse effects and drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: monotherapy versus polytherapy. **Indian Journal of Medical Research**, New Delhi, v. 145, n.3, p.317-326, mar. 2017.
- JOST, J.; MILLOGO, A.; PREUX, P. M. Antiepileptic treatments in developing countries. **Current Pharmaceutical Design**, Schiphol, v. 23, n. 37, p. 5740-5748, 9 feb. 2018.
- KOWSKI, A. B. et al. Specific adverse effects of antiepileptic drugs: a true-to-life monotherapy study. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 54, p. 150-157, jan. 2016.
- KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 6, p. 1069-1077, 3 nov. 2009.
- KWAN, P.; BRODIE, M. J. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. **Drugs**, New York, v. 66, n. 14, p. 1817-1829, 2006.
- LAFAIETE, R. S. et al. Investigação sobre o acesso ao tratamento de tuberculose em Itaboraí/RJ. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 47-53, mar. 2011.
- LANDMARK, C. J. et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 95, n. 1-2, p. 51-59, jun. 2011.
- LAUZÁN, D. P.; ALONSO, A. P. Third generation antiepileptic's. **Revista Cubana de Pediatría**, Cuba, v. 82, n. 1, p. 1-7, mar. 2010.
- LI, Li M. et al. Demonstration project on epilepsy in Brazil: situation assessment. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 1, p. 5-13, jun. 2007.

LIMA-DELLAMORA, E. C.; CAETANO, R.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, p. 2387-2396, set. 2012.

LUZ, T. C. B. et al. Trends in medicines procurement by the Brazilian Federal Government from 2006 to 2013. **Plos One**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. 1-13, 7 apr. 2017.

MARSON, A. G. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **The Lancet**, San Francisco, v. 369, n. 9566, p. 1000-1015, mar. 2007.

MARTINS, H. H. et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies. The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 22, n. 3, p. 511-517, nov. 2011.

MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2003. 491 p.

MEINERS, M. M. M. A. et al. Acesso e adesão a medicamentos entre pessoas com diabetes no Brasil: evidências da PNAUM. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 445-459, jul. 2017.

MENGUE, S. S. et al. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Uso e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): métodos de componentes de pesquisas domiciliares. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 1-12, dez. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (org.). **PCATool-Brasil**: Manual do Instrumento de Avaliação da Atenção Primária à Saúde. Brasília, DF, 2010. 82 p.

MULA, M. Emerging drugs for focal epilepsy. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, London, v. 23, n. 3, p. 243-249, 3 jul. 2018.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. **Medicines Adherence**: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical Guideline. London, 28 jan. 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg76/chapter/1-Guidance#patient-involvement-in-decisions-about-medicines> . Acesso em: 04 out 2019.

NIKL, J. Strategies of using the new antiepileptic drugs for epilepsy in adults. **Ideggyogy Szemle**, Budapest, v. 71, n. 7-8, p. 249-258, 2018.

OKUMURA, P. C. B. et al. Comparing medication adherence tools scores and number of controlled diseases among low literacy patients discharged from a Brazilian cardiology ward. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Dordrecht, v. 38, n. 6, p. 1362-1366, 5 nov. 2016.

OROZCO-HERNÁNDEZ, J. P. et al. Predictors of seizure related injuries in adult patients with epilepsy in Colombia: a case-control study. **Revista de Neurologia**, Barcelona, v. 65, n. 12, p. 546-552, dez. 2017.

OROZCO-HERNÁNDEZ, J. P. et al. Clinical and sociodemographic profile of epilepsy in adults from a reference centre in Colombia. **Neurología**, Barcelona, v. 34, n. 7, p. 437-444, sept. 2019.

PATSALOS, P. N. et al. 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**, Copenhagen, v. 49, n. 7, p. 1239-1276, jul. 2008.

PATSALOS, P. N.; SPENCER, E. P.; BERRY, D. J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy. **Therapeutic Drug Monitoring**, New York, v. 40, n. 5, p. 526-548, oct. 2018.

PERES, H. A. et al. Patient's lack of understanding producing insulin drug-interactions in Southeast Brazilian primary care clinics. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, Amsterdam, v. 13, n. 2, p. 1131-1136, mar. 2019.

PERUCCA, E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 52, n. 1, p. 25-33, nov. 2002.

PERUCCA, E. et al. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 15, n. 8, p. 609-621, 2001.

PERUCCA, E.; KWAN, P. Overtreatment in Epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 19, n. 11, p. 897-908, 2005.

PERUCCA, P.; O'BRIEN, T. J. Epilepsy in 2014. Novel and large collaborations drive advances in epilepsy. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 11, n. 2, p. 74-76, feb. 2015.

POSSAMAI, F. P.; DACOREGGIO, M. S. A habilidade de comunicação com o paciente no processo de atenção farmacêutica. **Trabalho, Educação e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 3, p. 473-490, nov. 2007.

RAEHL, C. L. et al. Individualized drug use assessment in the elderly. **Pharmacotherapy**, Carlisle, v. 22, n. 10, p. 1239-1248, oct. 2002.

REIS, T. M. et al. Contributions of pharmacists in the treatment of epilepsy: a systematic review. **The American Journal of Pharmacy Benefits**, Cranbury, v. 8, p. 55-60, 2016.

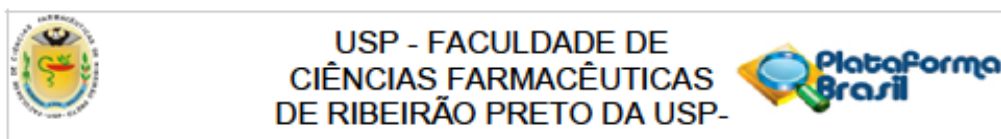
ROVER, M. R. M. et al. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: a percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o componente especializado da assistência farmacêutica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 691-711, jun. 2016.

- ROZENFELD, S. Farmacêutico: profissional de saúde e cidadão. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 561-568, abr. 2008.
- SALGADO, T. et al. Cross-cultural adaptation of the Beliefs about Medicines Questionnaire into portuguese. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 131, n. 2, p. 88-94, abr. 2013.
- SANDER, J. W. The problem of the drug-resistant epilepsies. **Novartis Foundation Symposia**, New York, n. 243, p. 4-18, 7 oct. 2008.
- SANTOS-PINTO, C. B. et al. Novos delineamentos da assistência farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, , v. 29, n. 6, p. 1056-1058, jun. 2013.
- SANTULLI, L. et al. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. **Pharmacological Research**, London, v. 107, p. 211-219, may 2016.
- SCHMIDT, D.; ELGER, C.; HOLMES, G. L. Pharmacological overtreatment in epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 52, n. 1, p. 3-14, nov. 2002.
- SHORVON, S. D. **Handbook of Epilepsy Treatment**. 3rd. ed. Chichester: Wiley Blackwell, 2010. 436 p.
- SILVEIRA, M. R. M. et al. Effectiveness of clobazam as add-on therapy in children with refractory focal epilepsy. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 705-710, set. 2006.
- SIQUEIRA, H. H. et al. Self-reported adherence among people with epilepsy in Brazil. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 103, p. 106498, feb. 2020.
- SIRVEN, J. I. et al. Antiepileptic Drugs 2012: recent advances and trends. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 87, n. 9, p. 879-889, sept. 2012.
- SOPELSA, M. et al. Perfil farmacoterapêutico dos usuários e gasto com medicamentos de alto custo em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF. v. 26, n. 4, p. 759-770, nov. 2017.
- STEPHEN, L. J.; BRODIE, M. J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 164-172, apr. 2012.
- SVARSTAD, B. L. et al. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Education and Counseling**, Princeton, v. 37, n. 2, p. 113-124, jun. 1999.
- TAVARES, N. U. L. et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso para doenças crônicas no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 1-10, dez. 2016.

- THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. **The Lancet**, London, v. 393, n. 10172, p. 689-701, feb. 2019..
- TOMSON, T.; JOHANNESSEN, S. I. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 55, n. 10, p. 697-705, 20 jan. 2000.
- VAN DIJKMAN, S. C. et al. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection a long way to go. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, London, v. 12, n. 10, p. 1143-1156, 21 jul. 2016.
- VIDAURRE, J.; HERBST, J. Nuevos fármacos antiepilépticos. **Medicina (Buenos Aires)**, Buenos Aires, v. 79, n. 3, p. 48-53, sept. 2019.
- WHO. World Health Organization. **Adherence to Long-Term Therapies**. Geneva, 2003. Disponível em: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf?ua=1. Acesso em: 15 set. 2019.
- WHO. World Health Organization. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology**. Complete ATC index 2012. Geneva, 2012. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso em: 16 mar. 2019.
- WHO. World Health Organization. **Health Financing Guidance nº 1**. Health financing country diagnostic: a foundation for National strategy development. Geneva, 2016.
- YACUBIAN, E. M. T. Treatment of epilepsy in childhood. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 19-27, jul. 2002.
- YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica, 2014. 295 p.
- YANG, C. et al. The prevalence rates of medication adherence and factors influencing adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Epilepsy Research**, Seoul, v. 142, p. 88-99, may 2018.
- YEAGER, K. A. et al. The complexity of treatments for persons with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 7, n. 4, p. 679-686, dec. 2005.
- ZHAO, M. et al. Optogenetic tools for modulating and probing the epileptic network. **Epilepsy Research**, Seoul, v. 116, p. 15-26, oct. 2015.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES COM EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE: ANÁLISE DA PRESCRIÇÃO, ACESSO E ADESÃO AO TRATAMENTO PROPOSTO.

Pesquisador: PAULA SOUSA FRANCA MENCUCINI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09214319.5.0000.5403

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.393.320

Apresentação do Projeto:

Não se aplica.

Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências listadas no parecer anterior foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP/USP) em sua 188ª reunião ordinária. Em atendimento às Resoluções

Endereço: Avenida do Café s/nº
 Bairro: Monte Alegre CEP: 14.040-903
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3315-4213 Fax: (16)3315-4892 E-mail: cep@fctfp.usp.br

ANEXO B - Questionário final compilado (instrumentos padronizados e informações sociodemográficas e de acesso elaboradas pela pesquisadora)

Para ajudar no tratamento gostaríamos de saber sua experiência em relação aos seus medicamentos. Não se preocupe em acertar ou errar as perguntas, todas as respostas serão bem-vindas.

QUESTIONÁRIO PERFIL FARMACOLÓGICO**PARTE 1 – DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS**

Número do Registro _____

Data atual _____

Quem está respondendo () Paciente () Acompanhante () Ambos

1) Nome: _____

2) Contato telefônico: _____

3) Sexo: () Feminino () Masculino () Outros

4) Estado Civil: () Tem companheiro () Não tem companheiro

5) Data de Nascimento: _____

6) Cidade e estado onde mora: _____

7) Qual é a sua escolaridade? _____

8) Quantas pessoas moram na sua casa? _____

9) Qual é o valor total da renda da casa? _____

10) Profissão: _____

11) Atualmente você () Não Trabalha () Trabalha () Aposentado

Se trabalha é com carteira assinada? () Sim () Não

12) Consome bebida alcoólica? () Sim () Não

Se **sim**, qual é a bebida que você utiliza? _____

Qual a quantidade que você consome por semana de cada bebida relatada _____

PARTE 2 – PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO13) Além da Epilepsia, você possui outro problema de saúde? Se sim, qual?
_____14) (**BMQ**). Quais medicamentos você usou na última semana?

Entrevistador: para cada medicamento anote as respostas no quadro abaixo:
Se o entrevistado não souber responder ou se recusar a responder coloque NR

14.1 (**BMQ**). Seus medicamentos te causam algum problema? (0) Não (1) Sim

a) Se o entrevistado respondeu SIM, por favor, liste os nomes dos medicamentos e o quanto eles o incomodam.

O quanto este medicamento te incomoda?

Nome do Medicamento	Muito	Um pouco	Muito pouco	Nunca	De que maneira te incomoda?

14.2 (**BMQ**). Agora citarei uma lista de problemas que as pessoas, às vezes, têm com seus medicamentos.

O quanto é difícil pra você:	Muito difícil	Um pouco difícil	Não muito difícil	Comentário (Qual medicamento?)
a. Abrir ou fechar a embalagem				
b. Ler o que está escrito na embalagem				
c. Lembrar-se de tomar todo o remédio				
d. Conseguir o medicamento				
e. Tomar tantos comprimidos ao mesmo tempo				

Entrevistador!! Favor preencher a tabela de escore no final da pesquisa ref. ao **BMQ**.

15) (**MedTake**) Conhecimento sobre a farmacoterapia.

Nome do Medicamento	Qual dose deve ser tomada? (1= correto, 0= incorreto) (25%)	Indicação (1= correto, 0= incorreto) (25%)	Co-ingestão Com o que você toma este medicamento? Água/ alimentos (1= correto, 0= incorreto) (25%)	Regime (1= correto, 0= incorreto) (25%)	Escore para cada agente 0-100%	Comentários

MedTake escore (0-100% _____ %).

16) (**LAEP**)

Durante as quatro últimas semanas, você teve algum destes problemas ou efeitos adversos dos seus medicamentos listados abaixo? Para cada item, se teve algum problema sempre ou frequentemente, circule 4; se o problema apareceu de vez em quando circule 3; e assim sucessivamente. Favor se certificar de ter respondido a todos os itens.

	Sempre ou Frequentemente	De vez em quando	Raramente	Nunca
Dificuldade de manter o equilíbrio do corpo	4	3	2	1
Cansaço	4	3	2	1
Agitação	4	3	2	1
Nervosismo e/ou agressividade	4	3	2	1
Vontade de agredir	4	3	2	1
Dor de cabeça	4	3	2	1
Queda de cabelo	4	3	2	1
Problemas na pele como espinhas e alergia	4	3	2	1
Visão dupla ou borrada	4	3	2	1
Irritação no estômago	4	3	2	1
Dificuldade de concentração	4	3	2	1
Problemas na boca ou na gengiva	4	3	2	1
Tremor nas mãos	4	3	2	1
Ganho de peso	4	3	2	1
Tontura	4	3	2	1
Sonolência	4	3	2	1
Depressão	4	3	2	1
Problemas de memória	4	3	2	1
Sono perturbado/interrompido	4	3	2	1
SOMA:				

17) Além dos medicamentos citados anteriormente, você utiliza algum outro medicamento sem prescrição médica? () Não () Sim

18) Se a resposta anterior for **sim**, o que te faz utilizar o medicamento sem prescrição? (Para qual problema de saúde).

PARTE 3. ACESSO AOS MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS/SERVIÇOS

19) Você recebe orientação de algum profissional onde adquire os medicamentos que utiliza?

() Não () Sim, qual profissional? _____

20) Você entende as orientações que recebe quando adquire seu (s) medicamento (s) em relação ao modo de uso (horário, como tomar, quantidade que deve tomar) e como armazená-los.

Sim () Não ()

21) Você acha fácil chegar até o local onde adquire seu(s) medicamento(s) ?

Sim () Não ()

22) Quantas consultas médicas você tem por ano aqui no Hospital das Clínicas?

PARTE 4 – DADOS CLÍNICOS E DADOS ANTROPOMÉTRICOS

23) Peso: _____ 24) Altura: _____

25) Idade que descobriu que tinha Epilepsia: _____

26) Idade de início do tratamento: _____

27) Número de crises (últimos 90 dias) _____

Prontuário:

28) Cor: () Branca () Parda () Preto-Negra () Amarela

29) Classificação da Epilepsia: _____

30) Classificação do tipo de crise epiléptica: _____

31) Última monitorização terapêutica: Listar os fármacos, resultado e data do exame

Tabela referente ao escore das questões do **BMQ** (14/14.1/14.2, Atenção!!! Não incluir as questões de número 20/21/22 para calcular o escore. R= respondente; NR= não respondente.

DR - REGIME (questões 1a - 1e)	1 = Sim	0 = Não
DR1. O R falhou em listar (espontaneamente) os medicamentos prescritos no relato inicial?	1	0
DR2. O R interrompeu a terapia devido ao atraso na dispensação da medicação ou outro motivo?	1	0
DR3. O R relatou alguma falha de dias ou de doses?	1	0
DR4. O R reduziu ou omitiu doses de algum medicamento?	1	0
DR5. O R tomou alguma dose extra ou medicação a mais do que o prescrito?	1	0
DR6. O R respondeu que "não sabia" a alguma das perguntas?	1	0
DR7. O R se recusou a responder a alguma das questões?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA POTENCIAL NÃO ADESÃO. Soma:		Tregime
DC – CRENÇAS		
DC1. O R relatou "não funciona bem" ou "não sei" na resposta 1f?	1	0
DC2. O R nomeou as medicações que o incomodam?	1	0
NOTA: ESCORE ≥ 1 INDICA RASTREAMENTO POSITIVO PARA BARREIRAS DE CRENÇAS. Soma:		Tcrenças
DR – RECORDAÇÃO		
DRE1. O R recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 ou mais vezes/dia)?	1	0
DRE2. O R relata "muita dificuldade" ou "alguma dificuldade" em responder a 3c?	1	0
NOTA: ESCORE \geq INDICA ESCORE POSITIVO PARA BARREIRAS DE RECORDAÇÃO. Soma:		Trecord