

## CARACTERIZAÇÕES DO FENOBARBITAL: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA SOBRE SEUS EFEITOS

Marinaldo Correa Barbosa de Oliveira<sup>1</sup>, Ricardo Silveira Leite<sup>2</sup>, Thais Hora Paulino Estanagel<sup>2</sup>, Nathalia Serafim dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Curso de Graduação em Farmácia. Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

<sup>2</sup>Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

### RESUMO

O Fenobarbital é um dos medicamentos de uso contínuo utilizado para doenças crônicas mais utilizado atualmente, administrado usualmente por via oral em concentrações que variam entre 2 a 3 mg/kg por dia para adultos e 3 a 4mg/kg por dia para crianças em dose única ou fracionada. Entre os benefícios do seu uso contínuo, o fenobarbital se mostrou eficaz impedindo a maioria dos casos as crises convulsivas, e reduziu a frequência das mesmas e além de ter baixo custo, apresenta efeitos colaterais toleráveis. Em contra partida, existem diversos efeitos maléficos deste fármaco, entre eles o de interferir no metabolismo da vitamina D, ocasionando uma falha no remodelamento ósseo e no desenvolvimento dentário, além da inibição e diminuição na absorção de cálcio. Age bloqueando canais de cálcio ( $Ca^{+2}$ ) e os canais de potássio ( $K^{+}$ ) do coração provocando batimentos cardíacos irregulares, além do risco quando há exposição materna a este medicamento, podendo ocasionar malformações congênitas associadas ao uso do fenobarbital, tais como: fenda palatina, anomalias faciais, alterações e defeitos no sistema nervoso e aparelho geniturinário. Induzir aumento significativo no teor de enzimas responsáveis pelas reações de biotransformação de fármacos causando um aumento do metabolismo de substâncias exógenas e endógenas indicando que o fármaco é um facilitador da progressão pré-neoplásica com foco hepático.

**Palavra chave:** Fenobarbital. Benefícios. Efeitos Maléficos.

### INTRODUÇÃO

É frequente o grande número de pessoas que fazem uso de medicamentos para o tratamento de doenças crônicas (PITHON, RUELLAS, 2008). Entre estas doenças incuráveis, temos a epilepsia, a qual afeta a região cerebral acometendo cerca de 60 milhões de pessoas no mundo, destas, 48 milhões (80%) são de países em desenvolvimento (ILANGARATNE et al., 2012). Sabe-se que aproximadamente 70% dos recém-diagnosticados, entre crianças e adultos, podem levar uma vida normal se forem devidamente tratados (ZHANG et al., 2011). Existem diversas formas terapêuticas para o tratamento desta

enfermidade, entretanto algumas drogas antiepilépticas podem resultar em efeitos indesejados ao paciente (FITZPATRICK, 2003).

Atualmente, um dos fármacos mais consumidos devido baixo custo e efetividade é o fenobarbital (PITHON, RUELLAS, 2008). Este medicamento é um anticonvulsivante derivado do barbiturato, que potencializa a via GABA (ácido gama-aminobutírico) nas sinapses, e também antagoniza a via glutamatérgica, atuando como depressor no SNC (Sistema Nervoso Central) (FAVANO et al., 2011).

A distribuição do fenobarbital no organismo é influenciada pela lipossolubilidade e ligação com proteínas do plasma, tendo posologia normalmente por via oral, com concentrações que variam conforme a idade. A sua metabolização ocorre no fígado, e cerca de até ¼ do fármaco é excretado de forma inalterada pela via renal (OGA et al., 2008).

Os barbitúricos surgiram em 1903, com a síntese do ácido dietilbarbitúrico (barbital) por Fischer, seguido em 1912, pelo fenobarbital, o qual é utilizado comumente como anti-convulsivo. O ácido barbitúrico tinha sido previamente descoberto por Adolf von Baeyer, em 1864, através de uma reação de ácido malônico com a uréia, porém esta substância não continha nenhuma ação clínica sobre o sistema nervoso central. A adição de um grupo alquil ou aril no carbono cinco do ácido barbitúrico resulta no barbital, que apresenta função sedativa. A substituição de um dos hidrogênios do carbono cinco, e outro hidrogênio, por um grupo etil e fenil, confere o caráter anticonvulsivante do fenobarbital (OGA et al., 2008).

De maneira geral, as causas de intoxicação por fenobarbital estão relacionadas à dosagem utilizada (OGA et al., 2008). Estudos recentes vêm mostrando que mesmo em doses baixas, o fenobarbital pode ser prejudicial tanto à saúde animal, quanto vegetal (WHO, 2001). Desta forma, o objetivo do trabalho foi caracterizar o medicamento, abordando suas características farmacológicas, seus efeitos clínicos e seus possíveis riscos à saúde e ao ambiente.

## **MÉTODOS**

O fenobarbital, uma droga antiepiléptica, vem sendo amplamente utilizada devido ao seu baixo custo e à sua alta indicação. Nos países em desenvolvimento, é um fármaco recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um princípio ativo de primeira linha (ZHANG et al., 2011).

O fenobarbital (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) é um fármaco administrado usualmente por via oral, apresentando uma absorção completa e lenta, tendo uma meia vida de 6-12 horas. Ele age como depressor do sistema nervoso central e como um anticonvulsivante, podendo aumentar ou plagar a ação inibitória do GABA nas sinapses (FAVANO et al., 2011). De acordo com Oga e colaboradores (2008), o fenobarbital é caracterizado por ser um barbitúrico de ação longa, sendo que entre os fatores que influenciam na sua

distribuição estão a sua lipossolubilidade e ligação a proteínas plasmáticas, tendo grande grau de ionização que ultrapassa todas as barreiras do organismo, inclusive a placentária, podendo ser encontrado até mesmo no leite materno. Em um estado de equilíbrio, a concentração mais alta desta droga em tecido não adiposo, encontra-se no rim e no fígado.

Por ser um fármaco lipossolúvel, o fenobarbital é metabolizado no fígado a um derivado hidroxilado inativo e logo glicuroconjugado, sendo que uma parte da dose utilizada é excretada na urina de forma inalterada (WHO, 2001). De acordo com Varona e colaboradores (2001) e Delucia e colaboradores (2007), aproximadamente 10% a 25% do fármaco é excretado pela via renal, ou parcialmente biotransformado em barbital, metabarbital e aprobarbital. Sua biotransformação ocorre no sistema enzimático hepático, principalmente através do citocromo P450 P2C9 (CYP P2C9) e em menor participação do citocromo P450 P2E1 (CYP P2E1) e citocromo P2C19 (CYP P2C19). Além da droga ser um importante indutor de enzimas, esta promove o aumento da taxa de biotransformação de substâncias endógenas e vitaminas, como a K e D (OGA et al., 2008).

As concentrações utilizadas do fenobarbital variam entre crianças e adultos. Em adultos é recomendada a dose de 2 a 3 mg/kg por dia, em dose única ou fracionada, e a posologia pediátrica é de 3 a 4 mg/kg também em dose única ou fracionada (SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA). Também pode ser utilizado em terapia animal, frequentemente empregada em casos de sequelas neurológicas. Na década de setenta, os derivados barbitúricos foram considerados a maior causa de morte induzida por fármaco; entretanto, desde a última década, sabe-se que seu uso mínimo letal é estimado em 1,6 g (OGA et al., 2008).

Em estudo realizado na região rural de Mali, comprovou-se que o fenobarbital impediu as crises convulsivas em 80% dos casos, e reduziu a frequência das mesmas em 16%, mostrando a eficácia do fármaco, que além de ter baixo custo, apresenta efeitos colaterais toleráveis (ILANGARATNE et al., 2012).

Estudos realizados por Phiton e Ruellas (2008) mostraram que anticonvulsivantes como o fenobarbital interferem no metabolismo da vitamina D, através da indução das enzimas hepáticas, ocorrendo um aumento da biotransformação da vitamina, além de prejudicar diretamente o metabolismo ósseo devido à diminuição da quantidade mineral disponível e à inibição da fosfatase alcalina, promovendo uma perda plasmática de cálcio e uma diminuição de massa óssea. De acordo com Fitzpatrick (2003), estas substâncias também podem ocasionar efeitos diretos em células ósseas, problemas hormonais na paratireoide, ocasionando uma falha no remodelamento ósseo e no desenvolvimento dentário, interferência na secreção de calcitonina, além da inibição e diminuição na absorção de cálcio. Adicionalmente, estudos realizados *in vivo* em ratos, associaram a ação de anticonvulsivantes a uma inibição na osteogênese de ossos longos, atrasando processos de reparo de falha diafisária (MASCARENHAS et al., 1999).

Farmacologicamente, o fenobarbital, age bloqueando canais de cálcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ), tanto em células neuronais como em células do miocárdio. Ele também pode interferir nos canais de potássio ( $\text{K}^{+}$ ) do coração, provocando batimentos cardíacos irregulares. A exposição materna a este fármaco tem sido associada a problemas cardiovasculares no embrião – principalmente no primeiro trimestre da gravidez – resultando em uma significativa redução da frequência cardíaca e um ritmo anormal do coração do embrião. Além do risco cardiovascular, outras malformações congênitas podem estar associadas ao uso do fenobarbital, tais como: fenda palatina, anomalias faciais, alterações e defeitos no sistema nervoso e aparelho geniturinário. Essas constatações foram em galinhas, porém há relatos dos mesmos efeitos em filhotes de ratos e coelhos (AHIR; PRATTEN, 2014).

Um estudo realizado por Urbanek-Olejnik e colaboradores (2014) mostrou a genotoxicidade do fenobarbital para ratos *Wistar*, já que um tratamento de curto prazo com esta droga foi capaz de promover uma alteração no DNA, especificamente uma metilação no gene p53 (proteína citoplasmática comumente alterada em caso de tumores), mostrando aumento da atividade da DNA-metiltransferase na síntese do material genético, e concluindo que o fenobarbital pode induzir hiper-metilação.

Um experimento realizado por Silva e Hartmann (2006) evidenciou que o fenobarbital é um importante agente promotor de carcinogênese em fígado de ratos. Os pesquisadores observaram que a administração crônica deste barbitúrico induziu aumento significativo no teor proteico e lipídico do retículo endoplasmático liso hepático, e na atividade da glucoronil-transferase e do citocromo P450 – enzima com maior poder de catalisação nas reações de biotransformação de drogas. Este efeito indutor da ação das referidas enzimas causa um aumento do metabolismo de substâncias exógenas e endógenas. Segundo os autores, o acometimento neoplásico em fígado de ratos é muito raro, e dependeria de um agente promotor, neste caso o fenobarbital.

Segundo Nesnow e colaboradores (2009) o fenobarbital é potencialmente tumorigênico para fígado de rato, possivelmente através do mecanismo que envolve a hiperplasia hepática. É também ativador do Receptor Androstano Constitutivo (CAR) e indutor da CYP P2B. Associadas a estas respostas tumorigênicas hepáticas, estão relacionados o aumento da proliferação celular, hipertrofia e inibição de apoptose. Um dos bioensaios realizados por meio da análise transcricional de tecidos hepáticos de ratos expostos à administração crônica da droga – em concentração alvo de 850 ppm – mostrou a indução de adenomas e carcinomas hepatocelulares em roedores, indicando que o fármaco é um facilitador da progressão pré-neoplásica com foco hepático.

Em um experimento realizado por Klepeisz e colaboradores (2013), demonstrou-se que o fenobarbital é capaz de induzir a enzima citocromo P450, promovendo mecanismos de estresse oxidativo. Além disso, o fenobarbital, assim como outros agentes cancerígenos considerados não genotóxicos, pode ativar células de Kupffer, liberando citocina pró-inflamatória.

Apesar dos dados relatados anteriormente terem demonstrado alguns efeitos prejudiciais do fenobarbital à saúde humana, não se têm estudos que relatem a ação do fármaco no ambiente, o qual segundo Varona e colaboradores (2001), quando excretado mantém até 25% da sua formulação química inalterada. Em sua estrutura química, o fenobarbital contém a presença de um hidrocarboneto aromático, o benzeno, o qual é considerado genotóxico, e cancerígeno para seres humanos, classificado no Grupo 1, pela Agência Internacional de Pesquisas em Câncer. O Conselho Nacional do Meio Ambiente reconhece a ineficácia das respostas aos problemas ambientais causados pela ação de diferentes hidrocarbonetos e a dificuldade de evitar os danos associados a eles (BÜCKER et al., 2006).

De acordo com a Farmacocinética do Fenobarbital após a absorção, a distribuição no organismo é influenciada pela lipossolubilidade e ligação com proteínas do plasma, a sua metabolização ocorre no fígado, e cerca de 10% a 25% do fármaco é excretado de forma inalterada pela via renal.

Quando comparamos as afirmações feitas pelos autores, observamos que existem os efeitos benéficos de que o uso contínuo do fenobarbital se mostra eficaz impedindo 80% dos casos as crises convulsivas, e reduziu em 16% a frequência das mesmas, outro efeito benéfico é o fato do fenobarbital apresentar efeitos colaterais toleráveis. E em um número maior de estudos podemos verificar que existem diversos efeitos maléficos deste fármaco, entre eles o de interferir no metabolismo e absorção de substâncias importantes para o ser humano e animais facilitando processos prejudiciais à saúde.

## CONCLUSÃO

Evidente que por ter um baixo custo, de fácil posologia e efetividade, o fenobarbital é um dos medicamentos mais usuais no tratamento para epilepsia. Os estudos relatam suas características farmacológica, concluindo sua potência e eficácia perante o tratamento da doença, sendo assim o medicamento mais utilizada em países em desenvolvimento. Pesquisas relacionadas a seus efeitos colaterais, não são conclusivas, porém o número de evidências que demonstram os prejuízos, são diversos. É visto que com a utilização crônica desta medicação, até mesmo pelo seu próprio mecanismo de ação, ocorrerá uma interferência perante a liberação de  $Ca^{+2}$  e o  $K^{+}$ . Com isso, acarreta em uma cascata de problemas, desde na metabolização de vitaminas D e K, como nos batimentos cardíacos e desencadeando problemas ósseos.

Sua metabolização ocorre no fígado, região de maior atenção devido sua extrema importância fisiológica, porém, não se tem nada conclusivo sobre seu possível efeito carcinogênico. Estudos relataram que o fenobarbital pode influir em carcinomas hepáticos em ratos, isso se fortalece devido a presença de um anel benzênico na estrutura do fármaco, principalmente por ser um grande indutor de enzimas – a CAR e principalmente citocromo p450, ambos responsáveis pelas respostas tumorigênicas hepáticas. Após metabolizado, ocorre a excreção do fármaco, o qual tem grande porcentagem excretada

de forma inalterada, demonstrando possível malefício ao meio ambiente, pois muitos animais utilizam da medicação e estes urinam em qualquer local, o que acarreta em prejuízo ao meio ambiente, uma vez que já foi comprovado que o benzeno é um dos principais compostos orgânicos que induzem a mutagenicidade.

Por ser um fármaco lipossolúvel, deve ter grande atenção quando prescrito e usado em gestantes, pois relatos mostram seus possíveis efeitos teratogênicos, acarretando em prejuízos ao feto. Devido ao fato de existirem estudos inconclusivos sobre os potenciais efeitos danosos do fármaco, o uso crônico do fenobarbital deve ser reavaliado, já que o mesmo está associado a riscos à saúde, bem como a possíveis danos ao meio ambiente e aos organismos expostos ao fenobarbital pela urina excretada pelos seus usuários.

## REFERÊNCIAS

1. AHIR, B. K.; PRATTEN, M. K. Developmental cardiotoxicity effects of four commonly used antiepileptic drugs in embryonic chick heart micromass culture and embryonic stem cell culture systems. **Toxicology in Vitro**. v. 28, p. 948-960, 2014.
2. BÜCKER, A. et al. Avaliação da mutagênese e genotoxicidade em *Eigenmannia virescens* (Teleostei: Gymnotiformes) expostos ao benzeno. **ACTA Amazonica**. Manaus – AM, v. 36, n. 3, p. 357-364, 2006.
3. DELUCIA, R. et al. Antiepiléticos. In: DELUCIA, R. **Farmacologia Integrada**. 3 ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora REVINTER, 2007. p. 246-251.
4. FAVANO, A. et al. **BPR- Guia de Remédios**. 10 ed. BPR- Consultoria, Projetos e Comércio Ltda., 2011, p.405.
5. FITZPATRICK, L. A. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. **Epilepsy & Behavior**. p. S3-S15, 2003.
6. ILANGARATNE, N. B. et al. Phenobarbital: missing in action. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 90, p. 841-871A, 2012.
7. KLEPEISZ, P. et al. Phenobarbital induces alterations in the proteome of hepatocytes and mesenchymal cells of rat livers. **PLOS ONE**. Vienna, v. 8, p. 1-18, 2013.

8. MASCARENHAS, N. M. F. et al. Some morphological events of the healing of diaphisary bone failure in the left radius of rats under phenobarbital treatment. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo, v. 36, n. 4, p. 188-193, 1999.
9. NESNOW, S. et al. Discrimination of Tumorigenic Triazole Conazoles from Phenobarbital by Transcriptional Analyses of Mouse Liver Gene Expression. **Toxicological Sciences**. v. 110, n. 1, p. 68-83, 2009.
10. OGA, S. et al. Barbitúricos e Benzoazepínicos. In: ALMEIDA, M. G.; LIMA, I. V. **Fundamentos de Toxicologia**. 3 ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008. p. 375-387.
11. PITHON, M. M.; RUELLAS, A. C. O. Avaliação clínica e radiográfica da influência do fenobarbital (Gardenal®) na movimentação ortodôntica: estudo em coelhos. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**. Maringá, v.13, n. 1, p. 34-42, 2008.
12. SANOFI. Gardenal, Responsável técnica Silvia Regina Brollo. Suzano – SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
13. SILVA, H. T. H.; HARTMANN, A. A. A Relação do uso crônico de fenobarbital com áreas potencialmente pré-neoplásicas em fígados de ratos. **Gastrologia Experimental**. Novo Hamburgo - RS, v. 43, n. 2, p. 121-124, 2006.
14. URBANEK-OLEJNIK, K. et al. The effect of fenobarbital on gene expression levels of *p53* and *Dnmt1* in the liver of *Wistar* rats. **Rocz Panstw Zakl Hig**. Poland, v. 65, n. 3, p. 199-203, 2014.
15. VARONA, J. et al. Fenobarbital: farmacocinética, toxicologia y monitorización por el Laboratorio. **Revista de Diagnóstico Biológico**. v. 50, n. 1, mar. 2001.
16. WHO (World Health Organization). Some Thyrotropic Agents. Phenobarbital and its sodium salt. **IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lion, v. 79, p. 261-288, 2001.
17. ZHANG, L. L. et al. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. **Epileptic Disord**. v. 13, n. 4, p.349-365, 2011.