



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Curso de Medicina

LEONARDO FIGUEIREDO ROCHA

**DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA POR FENOBARBITAL NO TRATAMENTO DE
ESTADO DE MAL EPILEPTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – BA

2023

LEONARDO FIGUEIREDO ROCHA

**DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA POR FENOBARBITAL NO TRATAMENTO DE
ESTADO DE MAL EPILÉPTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto do Trabalho de conclusão de curso a ser apresentado ao curso de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Abreu Santos

Coorientador: Prof. Dr. Humberto Castro Lima Filho

Salvador – BA

2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a meus pais, **Paulo** e **Dilcea**, por me proporcionarem a alegria imensurável de conquistar os meus sonhos desde pequeno. Antes de qualquer pessoa, sei que vocês são por mim, assim como sou por vocês. Não tenho palavras que possam demonstrar, de forma justa, o meu imenso amor e gratidão por sempre lutarem pela minha felicidade. Obrigado por me amarem do jeito que eu sou e me ensinarem como ser melhor todos os dias.

Aos meus irmãos, **Henrique** e **Paula**, saibam que o amor que nutro por vocês me dá forças para continuar e ultrapassar os eventuais obstáculos da vida. Os momentos que vivemos e viveremos juntos são parte indissociável de quem eu sou. Deposito aqui o meu amor e gratidão.

À minha avó, **Helena**, deixo minha gratidão por me mostrar o amor em sua mais pura forma, essa que tenho certeza de que poucas pessoas no mundo tiveram a sorte de ter. Obrigado por cada almoço servido de colher, cada canção de ninar e cada unha cortada. Tudo isso é por você também, minha velhinha.

Aos meus avós paternos (in memoriam) **Geni** e **José**, meu avô materno **Pedro**, meus padrinhos **Fernando** e **Diana**, tios e tias **Dilza**, **José Miguel**, **Luiz**, **Avelina**, **Patrícia**, **Ilza**, **Aurélio** e **Carolina**, obrigado pela dádiva de ser seu ente querido. Todo o orgulho que sinto que sentem por mim, tanto aqui quanto em outro plano, sempre me motivou e continua me motivando até os dias de hoje. Tentarei ser o melhor para vocês e em memória de vocês.

Aos meus primos **Cíntia**, **Igor**, **Fernanda** e **Tarcísio**, por serem referências para mim e por todo afeto que demonstram por mim desde o dia que eu nasci. Espero que acompanhar o meu crescimento até hoje possa orgulhá-los tanto quanto me orgulho de vocês. Me espelho em vocês para que possa ser referência a minha amada afilhada **Helena**, à qual também deixo meu agradecimento.

Aos meus amigos **Beatriz Campelo**, **Beatriz Villela**, **Catarina**, **Fellipe**, **Lucas**, **Letícia** e **Victor**, com os quais tive a sorte de passar pelas fases da vida e me tornar um adulto em

conjunto. O que construímos é raro, e tenho a sorte de poder dizer que tenho vocês em minha vida. Obrigado pela compreensão de sempre.

Aos meus amigos **Alice, Bruna, Eduarda, Hanna, Matheus, Murilo, Paula, Rafaella e Tamy**, os quais, felizmente, conheci na minha jornada acadêmica, gostaria de agradecer por serem porto seguro e entenderem as dificuldades que passamos em conjunto. Passar pelo que passamos estando com vocês é mais fácil. Ainda nessa categoria, em especial, deixo minha gratidão aos meus amigos **Júlia e Pedro**, que me acolheram e me ensinaram o melhor caminho desde sempre, academicamente ou não. Vocês têm grande parte do que me tornei e tornarei. Não poderia agradecer mais por tê-los em minha vida.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Daniel Abreu**, coorientador **Prof. Dr. Humberto Castro Lima Filho** e professora de metodologia **Prof.^a Iza Cristina Salles**, agradeço pela contribuição no meu crescimento acadêmico e confiança em poder fazer parte desse projeto convosco. Tive a sorte de estar com os melhores!

Rocha, L.F.; Santos, D.A.; Filho, H.C.L. **Depressão respiratória por fenobarbital no tratamento de estado de mal epilético: uma revisão sistemática.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Salvador – BA: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2023.

RESUMO

Introdução: O estado de mal epilético (EME), ou *status epilepticus*, é uma das causas mais comuns de emergências neurológicas ao redor do mundo, e devido à sua alta incidência e dano neuronal consequente pela estimulação sináptica exacerbada, tal quadro demanda intervenção rápida e sistematizada. Assim, divididas em linhas de tratamento, diferentes drogas são utilizadas nos consensos atuais, dentre elas o fenobarbital, que se encontra em menor nível de prioridade nesses, devido à ocorrência de depressão respiratória decorrente do seu uso. Entretanto, há uma deficiência na literatura acerca da incidência desse efeito adverso com o uso do tratamento com fenobarbital, exigindo uma coleta de evidências atual no tema. **Objetivo:** Avaliar a incidência de depressão respiratória para pacientes em uso de fenobarbital como terapia para estado de mal epilético. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática guiada pelo protocolo PRISMA. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* por meio de uma combinação de descritores, englobando termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e contrações de descritores. Foram incluídos apenas estudos primários publicados até maio de 2023, em língua inglesa, realizados com pacientes acima de 18 anos de idade em uso de fenobarbital para tratamento de estado de mal epilético. Não houve critérios de exclusão no presente estudo, caso os artigos se enquadrem nos critérios de inclusão. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada por meio do *CONSORT 2010* e *Newcastle-Ottawa*. **Resultados:** Os estudos analisados somaram uma amostra definitiva de 169 pacientes, com médias de idade variando entre 37 e 64 anos. Houve uma predominância do sexo masculino, com variação de dose e vazão de administração entre 5-30 mg/kg e 50-100 mg/min, respectivamente. Foram observados 23 casos de depressão respiratória, sendo especificada necessidade de ventilação mecânica em 2 deles. Dessa forma, foi encontrada uma incidência de depressão respiratória com uso de fenobarbital no estado de mal epilético variando entre 0 e 16,2% entre os estudos analisados, sendo a população idosa mais acometida e sendo, também, associado à dose de ataque da medicação e a sua velocidade de infusão, além do tipo e gravidade do quadro de estado de mal epilético. **Conclusão:** Esses resultados sugerem que o fenobarbital é uma droga segura, eficaz, custo-efetiva, devendo ser utilizada com menos receio na prática clínica, sendo necessários, entretanto, mais estudos para confirmar essa hipótese e estabelecer melhor dose e via de administração.

Palavras-chave: Fenobarbital; Estado de mal epilético; Depressão respiratória.

Rocha, L.F.; Santos, D.A.; Filho, H.C.L. **Phenobarbital-induced respiratory depression in the treatment of status epilepticus: a systematic review.** [Monography]. Salvador – BA: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2023.

ABSTRACT

Introduction: Status epilepticus is one of the most common causes of neurological emergencies worldwide, and, due to its high incidence and consequential neuronal damage it demands a fast and systematic intervention. Therefore, different drugs are listed in current guidelines, one of them being phenobarbital, which is graded in low priority levels, due to its induction of respiratory depression. However, there are deficiencies in medical data about this adverse effect, demanding a collection of current evidence about this matter. **Objective:** Evaluate the incidence of phenobarbital-induced respiratory depression in the treatment of status epilepticus. **Methodology:** The present study is a systematic review guided by the *PRISMA* protocol. Data collection was carried out in the MEDLINE/PubMed databases using a combination of descriptors, encompassing terms from the Medical Subject Headings (*MeSH*) and descriptor contractions. Only primary studies published until May 2023, in English, carried out with patients over 18 years of age using phenobarbital to treat status epilepticus were included. There were no exclusion criteria in the present study, if the articles meet the inclusion criteria. The methodological quality of the articles was assessed using *CONSORT* 2010 and Newcastle-Ottawa. **Results:** The studies analyzed totaled a definitive sample of 169 patients, with median ages varying between 37 and 64. There was a male predominance, with dose and administration rate width between 5-30 mg/kg and 50-100 mg/min, respectively. 23 cases of respiratory depression were observed, with the need for mechanical ventilation being specified in 2 of them. Thus, an incidence of respiratory depression with the use of phenobarbital in status epilepticus was found to vary between 0 and 16.2% among the studies analyzed, with the elderly population being most affected and also being associated with the loading dose of phenobarbital and its infusion speed, in addition to the type and severity of the status epilepticus. **Conclusion:** These results suggest that phenobarbital is a safe and cost-effective drug and should be used with less fear in clinical practice. However, more studies are needed to confirm this hypothesis and establish a better dose and route of administration.

Keywords: Phenobarbital; Status epilepticus; Respiratory depression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVO GERAL	8
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4 METODOLOGIA.....	13
4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	13
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	13
4.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	14
4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	14
5 RESULTADOS.....	15
5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	15
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	16
5.2 EFEITOS NO FENOBARBITAL NA OCORRÊNCIA DE DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA	16
5.3 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NESTA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	17
5.4 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	19
6 DISCUSSÃO.....	21
7 CONCLUSÃO	24
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
9 ANEXOS.....	27
9.1 CRONOGRAMA.....	27
9.2 ORÇAMENTO.....	28
9.3 FORMULÁRIO DE COLETA	28
9.4 TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR.....	29

1 INTRODUÇÃO

O estado de mal epiléptico (EME), ou *status epilepticus*, é uma das causas mais comuns de emergências neurológicas ao redor do mundo (1). Mais frequente em homens, nos Estados Unidos possui incidência de aproximadamente 41 a cada 100.000 pessoas por ano, enquanto no Brasil há uma incidência de aproximadamente 90.000 casos por ano. Portanto, devido à alta incidência e dano neuronal consequente pela estimulação sináptica exacerbada, tal quadro demanda intervenção rápida e sistematizada (2–4).

Sob essa ótica, os centros de tratamento possuem *guidelines* com essa finalidade. Assim, divididas em linhas de tratamento, entre as drogas mais utilizadas como primeira linha estão os benzodiazepínicos (BZD) (5,6). Devido ao caráter urgente da terapia de controle, Der-Nigoghossian et al constataram que a terapia inicial deve contar, além do BZD, com um anticonvulsivante associado, dentre eles fenitoína, levetiracetam e ácido valproico, além do fenobarbital (FB) (7). Este último aparece com menor grau de preferência entre os especialistas em relação a drogas da sua mesma linha, tendo justificativa baseada nos seus efeitos adversos. Contrariando esse pensamento, já há evidência de que essa hipótese é falha. Krishnan et al constataram que não há diferença estatística entre risco inefetividade, necessidade de ventilação mecânica e efeitos adversos entre pacientes em uso de fenobarbital e outros medicamentos de segunda linha, como a fenitoína, além de medicamentos de primeira linha, ou seja, BZDs como lorazepam e diazepam (8).

Entretanto, quando se trata de depressão respiratória – principal efeito destacado para o desuso do fenobarbital – a comunidade científica carece de uma coleta de evidências atual acerca da sua incidência no uso dessa droga para tratamento do estado de mal epiléptico. A revisão sistemática mais atual sobre farmacoterapia para estado de mal epiléptico foi publicada em novembro de 2022, mas, nesta, Jain et al tinham a avaliação desse efeito adverso como objetivo secundário do estudo, não entrando em maiores detalhes (9). Destarte, a realização de uma revisão sistemática com temática pautada na associação dessas variáveis é uma ferramenta com potencial de alterar a conduta terapêutica do estado de mal epiléptico, sendo este o objetivo deste estudo.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a incidência de depressão respiratória para pacientes em uso de fenobarbital como terapia para estado de mal epilético.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os conceitos de crise epiléptica, epilepsia e estado de mal epiléptico possuem peculiaridades que os especificam e diferenciam uns dos outros. Enquanto crise epiléptica se caracteriza pela ocorrência transitória de sinais e sintomas por ativação neuronal excessiva, a epilepsia é a predisposição cerebral para desenvolvimento de tais crises. Essa condição pode se dar por variados mecanismos, e é necessária a ocorrência de pelos menos uma crise para caracterizá-la (10).

Já o estado de mal epiléptico (EME), ou *status epilepticus*, consiste numa crise epiléptica prolongada, ou uma sequência de crises sem tempo hábil entre elas para recuperação do estado mental do paciente. O uso de eletroencefalograma (EEG) é importante para monitorizar o paciente, evidenciando prevalência e sendo utilizado para caracterizar a duração do status a partir da análise do traçado epileptiforme. Assim, o intervalo necessário para caracterizar o estado de mal epiléptico era baseado no tempo suficiente para causar lesão neuronal, sendo definido pela *Epilepsy Foundation* como um episódio de duração superior a 30 minutos (11). Entretanto, como a falência dos mecanismos responsáveis pelo término da crise ou a exacerbação de mecanismos que iniciam tais crises são o que causam o *status epilepticus*, a definição atual da *International League Against Epilepsy* (ILAE) considera estado de mal a partir de 5 minutos, buscando início precoce do tratamento dessa crise prolongada, uma vez que caso se estenda a 30 minutos ou mais, pode levar a consequências a longo prazo (12).

Apesar do exposto acima, existem linhas de pensamento que enquadram o estado de mal apenas como uma crise epiléptica grave. Entretanto, há individualidades intrínsecas ao estado de mal epiléptico, principalmente de maior duração, que o tornam uma condição clínica particular, entre elas a falha do controle inibitório GABAérgico (2). São esses os mecanismos que justificam o fato de que quanto maior a duração do *status epilepticus*, maior a dificuldade deste responder à terapia. Como supracitado, a progressão do quadro causa internalização dos receptores de GABA_A, sendo esse o sítio de ação dos benzodiazepínicos (BZD) – primeira linha de tratamento (11). Além disso, a liberação de peptídeos (substância P), a inflamação e ruptura da barreira hematoencefálica também atuam como fatores que influenciam aumento da duração do quadro, apesar de agirem de forma diferente que o primeiro. Isso se dá pois, como supracitado, para se estabelecer um estado de mal epiléptico, é necessário que haja prejuízo dos mecanismos que cessam o quadro de crise (ex.: receptores GABA_A internalizados) ou

exacerbação de mecanismos excitatórios (ex.: liberação de glutamato por resposta inflamatória) (13).

Ainda é possível classificarmos o estado de mal epiléptico em relação tanto à sua resposta à medicação, quanto pelo tipo de crise. Quanto à primeira, caso o status não responda a duas drogas anticrise, bem escolhidas e em dose adequada, é classificado como refratário; caso o paciente não responda após 24h de administração de anestésicos (3ª linha), ou tenha recorrência após cessar a anestesia, o estado de mal se caracteriza como super-refratário. Já em relação ao tipo de crise, numa perspectiva abrangente pode-se classificá-lo como convulsivo ou não convulsivo, havendo subtipos como estado de mal epiléptico tônico-clônico (convulsivo) ou de ausência (não convulsivo). Ademais, a etiologia do *status epilepticus* influencia na sua mortalidade (13). Desse modo, analisando as causas mais comuns, temos as causas cerebrovasculares agudas e epilepsia pré-existente, além da intoxicação ou crise de abstinência ao álcool, infecção, overdose, distúrbios hidroeletrólíticos, trauma e AVE prévio (11).

Em relação ao manejo do estado de mal epiléptico, alguns pacientes podem ter quadro de apneia e hipóxia associado a crise tônico-clônica, além de cianose e acidose metabólica. Dessa forma, deve-se checar dados vitais, perviedade de via aérea, ventilação e glicemia, uma vez que em casos de hipoglicemia deve ser administrado soro glicosado associado a tiamina (vitamina B1), para evitar sua depleção e causar uma encefalopatia de Wernicke iatrogênica. Caso seja necessária intubação, deve-se optar por bloqueador neuromuscular e sedação de ação curta, a fim de analisar a evolução do estado neurológico do paciente. Dessa forma, para administração dessas drogas e de outras utilizadas no tratamento do estado de mal epiléptico, deve-se garantir um acesso vascular (11).

Destarte, como forma de sistematizar a terapia conforme o caso evolui e torna-se mais resistente, os principais serviços de assistência possuem guias que estabelecem linhas de tratamento para o estado de mal epiléptico. A título de exemplo, James Mitchell et al traçaram o *guideline* utilizado no The Walton Centre a partir de maio de 2020, tendo como início do tratamento o manejo inicial (até 5 minutos), administrando oxigênio, avaliando via aérea, posicionando o paciente em posição semi-prona, adquirindo acesso IV e dosando a glicemia. Feito isto, inicia-se a primeira linha a partir dos primeiros cinco minutos, que, como supramencionado, consiste nos BZDs, como lorazepam e midazolam. A partir de 15 minutos, é sucedida pela segunda linha, que consiste no uso de anticonvulsivantes, como levetiracetam, fenitoína e valproato, além do fenobarbital (FB), que não aparece como opção preferível nessa

linha. Ao avançar este estágio, o estado de mal epilético é caracterizado como refratário, sendo iniciada a terceira linha de tratamento que, se não o solucionar, é prosseguida pela quarta, sendo esse estado classificado como super-refratário (5,7).

Contudo, a exclusão do fenobarbital como não-BZD preferencial não é embasada por evidências, uma vez que é o mais efetivo entre essa classe de medicamentos na cessação das convulsões e está entre os mais custo-efetivos, diferentemente, por exemplo, da fenitoína, que possui menor efetividade e, ainda assim, aparece como preferível ao fenobarbital em *guidelines* (14).

A respeito dessa droga, o fenobarbital é um anticonvulsivante, hipnótico e sedativo da classe dos barbitúricos, podendo também ser utilizado para tratamento de estado de mal epilético, insônia e abstinência por álcool e benzodiazepínicos. Assim como estes, o mecanismo de ação do FB consiste na conexão com os receptores GABA_A, mantendo os canais de cloreto abertos e levando ao aumento dos níveis deste ânion no meio intracelular, levando a hiperpolarização neuronal e consequente efeito inibitório.

Isto posto, a principal justificativa utilizada para evitar o uso do FB é geralmente os efeitos adversos acarretados por essa medicação. Como principais, temos a sedação prolongada, hipotensão que pode levar à necessidade de suporte hemodinâmico, e depressão respiratória, associando-o a maior tempo em ventilação mecânica; além de osteomalácia, reações de hipersensibilidade e anemia megaloblástica, não podendo ser utilizado em casos de porfiria (5,15).

A ideia de maior ocorrência de efeitos adversos tem como um dos fatores causadores a realização de estudos antigos nos quais os pacientes submetidos a terapia com fenobarbital tinham maior evasão. Entretanto, nesse estudo realizado por Mattson et al em 1985, pacientes com estado de mal epilético tônico-clônico generalizado, não tratados ou subtratados, foram randomizados para o tratamento com diferentes antiepiléticos, dentre eles o fenobarbital, utilizando doses acima das usadas atualmente, uma vez que não havia um limite: caso a crise não cessasse, a dose era aumentada até causar toxicidade, reduzindo-a posteriormente (16,17). Dessa forma, essa falsa crença de maior malefício relacionado ao FB influenciou as produções científicas subsequentes, de forma que não encontramos estudos com maior grau de evidência, como ensaios clínicos randomizados duplo-cego, sendo realizados acerca dessa temática atualmente. Apesar disso, Zhang et al realizaram um estudo em 2011 concluindo que,

comparado a outras medicações utilizada nas linhas de tratamento, como ácido valproico e fenitoína, não houve comprovação estatística de maior ocorrência de efeitos adversos (18).

Portanto, percebe-se a importância do uso do fenobarbital para tratamento do estado de mal epilético não obstante à baixa prescrição desse medicamento por argumentos infundados a respeito, principalmente, da suposta maior depressão respiratória causada por ele, subutilizando o benefício que tal droga oferta por ter a maior eficácia em cessar crises dentre os medicamentos utilizados na terapia desse quadro (14).

4 METODOLOGIA

4.1 Estratégia de busca

A coleta de dados foi realizada nas bases de dados *MEDLINE/PubMed* por meio de uma combinação de descritores, englobando termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. O protocolo PRISMA foi empregado como guia na construção deste estudo. Os termos usados para a busca estavam relacionados a: depressão respiratória, fenobarbital e estado de mal epilético. A combinação desses gerou: ("*status epilepticus*"[MeSH Terms] OR ("*status*"[All Fields] AND "*epilepticus*"[All Fields]) OR "*status epilepticus*"[All Fields]) AND ("*phenobarbital*"[MeSH Terms] OR "*phenobarbital*"[All Fields]) AND ("*respiratory insufficiency*"[MeSH Terms] OR ("*respiratory*"[All Fields] AND "*insufficiency*"[All Fields]) OR "*respiratory insufficiency*"[All Fields] OR ("*respiratory*"[All Fields] AND "*depression*"[All Fields]) OR "*respiratory depression*"[All Fields] OR "*respiratory suppression*"[All Fields]); Posteriormente, foi realizada busca manual de referências presentes nos artigos encontrados na busca, somando à revisão sistemática caso preencham os critérios de inclusão. A busca foi iniciada na data de 20 de setembro de 2022 e foi finalizada na data de 29 de maio de 2023.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: estudos envolvendo pacientes de idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, pacientes que apresentaram hipoventilação ou intubação orotraqueal após terapia com fenobarbital, pacientes com estado de mal epilético (> 5 minutos) dos seus três subtipos principais (tônico-clônico generalizado, focal e de ausência) estudos transversais, coortes prospectivas ou retrospectivas e ensaios clínicos. Serão incluídos apenas estudos feitos na língua inglesa e apenas realizados em seres humanos.

Foram incluídos todos os estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão, não havendo determinação de critérios de exclusão.

4.3 Identificação e seleção de estudos

A busca foi feita por dois examinadores independentes, sendo feita a leitura dos títulos e resumos dos artigos e incluídos aqueles que preenchem os critérios de inclusão. Posteriormente, a leitura dos artigos na íntegra foi realizada por três autores de forma separada, havendo discussão sobre quaisquer questões e discordâncias.

4.4 Extração de dados

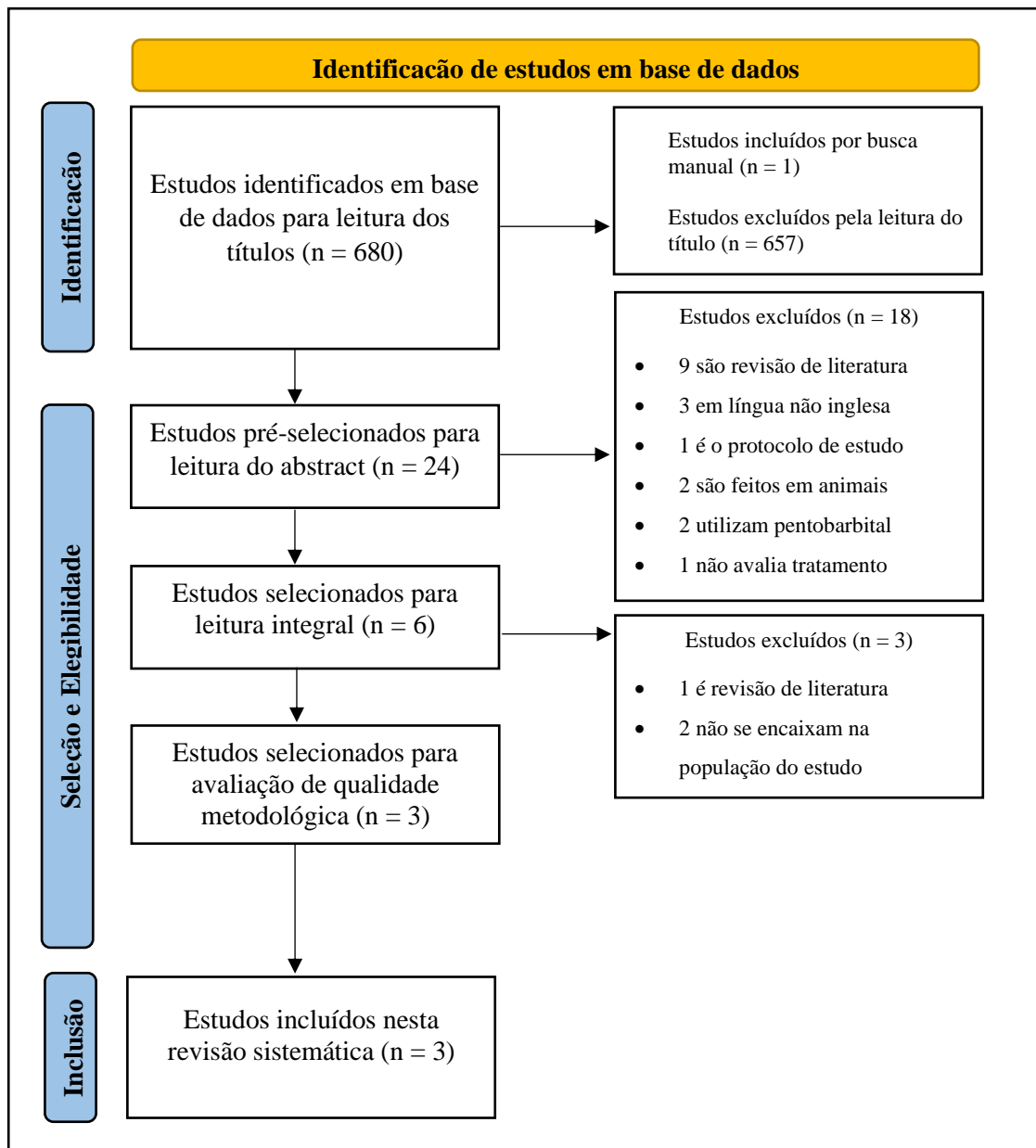
Os dados foram coletados por três examinadores e preenchido formulário de coleta definido a priori. Foram extraídos os seguintes dados: autores, ano de publicação, periódico publicado, tipo de estudo, tamanho amostral e métodos aplicados nos estudos. Além disso, foram colhidos dados sobre as amostras analisadas, preenchendo as variáveis de sexo, idade, comorbidades, ocorrência de depressão respiratória, presença de estado de mal epilético, uso de fenobarbital e sua dosagem.

5 RESULTADOS

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Em busca pela combinação de termos, foram identificados 680 estudos, a ele adicionado 1 por busca manual nas referências dos artigos encontrados. Desses, 657 foram excluídos pela leitura do título pois não contemplaram os critérios de elegibilidade, atingindo um número de 24 artigos pré-selecionados para a leitura do abstract, removendo-se 18 deste número: 9 por serem estudos secundários (revisões), 2 por serem escritos em japonês, 1 em sérvio, 1 por ser apenas o protocolo de um estudo, 2 por usarem animais, 2 por serem sobre pentobarbital e 1 por não avaliar tratamento. Dessa forma, chegam à fase de leitura na íntegra 6 estudos, sendo destes excluídos 3: 2 por terem na amostra pacientes pediátricos e 1 por não ser estudo primário (revisão). Assim, chegamos ao n de 3 estudos, selecionados para inclusão nesta revisão.

Figura 1 – Fluxograma desta revisão sistemática.



5.2 Características dos estudos selecionados

As amostras variaram de 8 a 518 participantes (ao todo, 563 participantes). Na amostra que possui 518 participantes, nem todos foram expostos à terapia com fenobarbital, sendo 124 expostos, entretanto não há especificação de divisão demográfica em baseline dos pacientes submetidos ao fenobarbital na tabela da amostra geral, sendo esses os dados utilizados na Tabela 1. Dessa forma, a amostra definitiva desta revisão sistemática é um n de 169 pacientes.

As médias das idades variaram entre 37 e 64 anos, havendo correlação entre esse dado e a gravidade/ocorrência de depressão respiratória, suposta por Su et al (19) na análise dos dados coletados. Houve uma predominância de pacientes masculinos, sendo estes aproximadamente 80% da amostra total, havendo também diferença entre as doses e vazão de administração do fenobarbital, variando entre 5-30 mg/kg e 50-100mg/min, respectivamente.

Tabela 1 – Características dos estudos presentes na revisão sistemática.

Autores	País	Ano	Amostra (n)	Média de idade (anos)	Pacientes do sexo masculino	Dose de fenobarbital (mg/kg)	Vazão máxima (mg/min)
Hocker et al. (20)	EUA	2018	8	64	5	5 a 19	60
Su et al. (19)	China	2016	37	37	19	20 a 30	50
Treiman et al.(21)	EUA	1998	518	58,6 (E) / 62 (S)	316 (E) / 114 (S)	15	100

Legenda: (E): estado de mal epiléptico evidente / (S): estado de mal epiléptico sutil.

5.2 Efeitos no fenobarbital na ocorrência de depressão respiratória

Dentre os 169 pacientes, foram observados 23 casos de depressão respiratória, sendo especificada necessidade de ventilação mecânica em 2 casos (Tabela 2). No estudo realizado por Treiman et al, foram divididos 2 grupos de acordo com a natureza do *status epilepticus*, dividido em evidente (*overt*) e sutil (*subtle*), havendo diferença percentual na ocorrência de desfecho respiratório ruim entre os grupos: ocorreu depressão respiratória em 14,5% dos pacientes com estado de mal epiléptico evidente, e em 46% dos pacientes com estado de mal epiléptico sutil. (21) Porcentagens de ocorrência de depressão respiratória nos estudos analisados podem ser visualizados no Gráfico 1.

A coorte retrospectiva realizada por Hocker et al (20), com n de 8 pacientes, não contou com nenhum quadro de necessidade de intubação traqueal, ocorrendo apenas uso de oxigenação suplementar em um paciente.

5.3 Descrição dos estudos incluídos nesta revisão sistemática

O ensaio clínico randomizado conduzido por Treiman et al (21), duplo-cego e multicêntrico, durante cinco anos analisou pacientes com estado de mal epiléptico que foram tratados com quatro tipos de drogas diferentes (lorazepam, fenobarbital, fenitoína e diazepam seguido de fenitoína). Foram analisados a eficácia em cessar a crise (evidências clínicas e eletroencefalográficas em 20 min após início da infusão, sem recidiva em 20 a 60 minutos) e efeitos adversos dos tratamentos no estado de mal epiléptico evidente (“*overt*”) e sutil (“*subtle*”). O *status epilepticus* evidente foi caracterizado como convulsões recorrentes sem recuperação completa entre crises, enquanto o sutil foi considerado como estado de coma contínuo com visualização apenas de convulsões motoras sutis. Como resultados, o fenobarbital foi o segundo mais efetivo e não houve diferença significativa entre os efeitos adversos (incluindo depressão respiratória) dos quatro tratamentos em nenhum dos grupos, sendo concluído que varia mais de acordo com o tipo de estado de mal epiléptico, não o tratamento em si.

Su et al (19) conduziram um ensaio clínico randomizado de duração aproximada de quatro anos, selecionaram pacientes adultos admitidos na emergência ou unidade de cuidado neurológico crítico com estado de mal epiléptico, tendo recebido dose inicial de diazepam IV (0,2mg/kg, duas vezes em um intervalo de 10 minutos). A partir disso, o paciente foi randomizado para o grupo fenobarbital ou ácido valproico (valproato), sendo analisado eficácia no controle da crise (convulsivo generalizado ou não convulsivo), definida por cessação de clínica e achados eletroencefalográficos em 10-20 minutos após administração da segunda droga; além de análise da segurança da droga (efeitos adversos), sendo um deles a depressão respiratória. Como resultados, o fenobarbital foi mais efetivo estatisticamente (exceto na remissão de estado de mal epiléptico não convulsivo em 24h), sendo, entretanto, também mais relacionado com efeitos adversos, uma vez que 6 dos 37 pacientes apresentaram depressão respiratória transitória, e 2 precisaram de ventilação mecânica, a maioria desses pacientes sendo idosos (9 de 11 pacientes que tiveram efeitos adversos importantes).

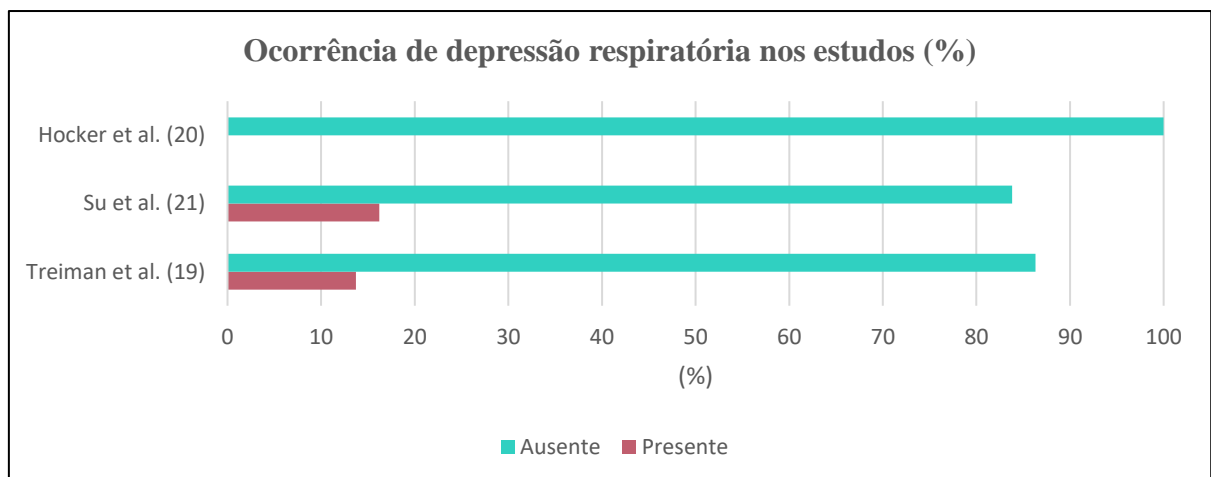
Na coorte retrospectiva conduzida por Hocker et al (20) foram analisados pacientes admitidos na *Mayo Clinic* num período de 7 anos, com administração de fenobarbital parenteral para terapia de manutenção, em busca de evidência de eficácia e efeitos adversos da droga, com dose e vazão medianas de 10 mg/kg e 23,9 mg/min, respectivamente. Como resultados, houve melhora aguda crise em 7 de 8 pacientes, com cessação completa em 6 de 8 pacientes, sendo que nenhum dos pacientes necessitou de intubação, apenas um tendo recebido oxigênio suplementar, sem especificação do motivo e dispositivo utilizado. Como limitações, os autores citaram o fator de ser um estudo retrospectivo e com amostra pequena.

Tabela 2 – Resultados dos estudos com seus desfechos analisados.

Autores	Fenobarbital			Outra intervenção		
	Depressão respiratória			Depressão respiratória		
	n (%)	Presente n (%)	Ausente n (%)	n (%)	Presente n (%)	Ausente n (%)
Treiman et al. (21)	124 (100) 91 (E) / 33 (S)	17 (13,7) 12 (E) / 5 (S)	107 (86,3) 79 (E) / 28 (S)	394 (100) 293 (E) / 101 (S)	44 (11,1) 36 (E) / 8 (S)	350 (88,9) 257 (E) / 93 (S)
Su et al. (19)	37 (100)	6 (16,2)	31 (83,8)	36 (100)	0 (0)	36 (100)
Hocker et al (20)	8 (100)	0 (0)	8 (100)	NC	NC	NC

Legenda: (E): estado de mal epiléptico evidente / (S): estado de mal epiléptico sutil / (NC): não contempla.

Gráfico 1 – Desfecho dos pacientes em uso de fenobarbital nos estudos.



5.4 Análise da qualidade dos estudos

Pelo fato desta revisão sistemática englobar tanto ensaios clínicos randomizados quanto uma coorte, os estudos foram analisados segundo algoritmos de qualidade de evidência diferentes: CONSORT e *Newcastle Ottawa*, respectivamente.

Quadro 1 – Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos (CONSORT 2010)

Critérios - CONSORT		Treiman et al. (21)	Su et al. (19)
Título e resumo			
Identificação	1a	-	X
Resumo	1b	X	X
Introdução			
Fundamentos e objetivos	2a	X	X
	2b	X	X
Métodos			
Desenho do estudo	3a	X	X
	3b	-	-
Participantes	4a	X	X
	4b	X	X
Intervenções	5	X	X
Desfechos	6a	X	X
	6b	-	-
Tamanho da amostra	7a	X	X
	7b	-	-
Randomização			
Geração da sequência	8a	X	-
	8b	-	-
Mecanismo de alocação	9	X	-
Implementação	10	-	X

Quadro 1 – Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos (CONSORT 2010) (continuação).

Crítérios - CONSORT		Treiman et al. (21)	Su et al. (19)
Cegamento	11a	X	X
	11b	X	-
Métodos estatísticos	12a	X	X
	12b	-	-
Resultados			
Fluxo de participantes	13a	X	X
	13b	X	-
Recrutamento	14a	X	X
	14b	-	-
Dados de base	15	X	X
Números analisados	16	X	X
Desfechos e estimativa	17a	X	X
	17b	-	-
Análises auxiliares	18	X	X
Danos	19	X	X
Discussão			
Limitações	20	-	-
Generalização	21	X	X
Interpretação	22	X	X
Outras informações			
Registro	23	-	-
Protocolo	24	-	-
Fomento	25	X	X

Quadro 2 – Análise da qualidade metodológica de estudos observacionais (*Newcastle-Ottawa*).

Autores	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Pontuação
Hocker et al. (20)	Coorte retrospectiva	3/4	0/2	3/3	6 (66,7%)

6 DISCUSSÃO

Através da presente revisão sistemática, alcançou-se uma amostra de 563 pacientes, com uma incidência de depressão respiratória variando entre 0 e 16,2% após uso de fenobarbital para tratamento do estado de mal epilético entre os estudos analisados.

O estudo de Treiman et al (21), publicado em 1998, encontrou incidência de 13,7% utilizando uma dose de 15mg/kg numa vazão de 100mg/min e não encontrou diferença quanto à depressão respiratória entre fenobarbital e lorazepam, fenitoína ou diazepam seguido de fenitoína, sendo o pior prognóstico mais associado ao tipo de estado de mal epilético (sutil ou evidente); além de considerarem o fenobarbital o segundo mais bem sucedido em cessar crises epiléticas, superado apenas pelo lorazepam. Incidência semelhante, ou seja, de 16,2%, foi observada no estudo de Su et al (19), publicado em 2016, utilizando uma dose de 20mg/kg (podendo ser adicionados 5-10mg/kg), numa vazão inicial de 50mg/min, evoluindo para 100mg a cada 6h, com redução na incidência de efeitos adversos proporcional à redução da vazão. No entanto, esses autores constataram que 82% dos pacientes que apresentaram efeitos adversos eram idosos. Opondo-se aos estudos supracitados, o artigo de Hocker et al, publicado em 2018, não encontrou nenhum caso de depressão respiratória com uso do fenobarbital em pacientes com estado de mal epilético, ao utilizarem doses subanestésicas (dose mediana de 10,1mg/kg e vazão mediana de 23,9 mg/min), com sucesso no cessar de crises, sem achados de suporte ventilatório e rebaixando menos o nível de consciência. Dessa forma, levanta-se a hipótese de a depressão respiratória ser dose e vazão-dependente e, portanto, mais presente em estudos do século passado, nos quais eram utilizadas administrações maiores; além da possibilidade da idade avançada interferir no desfecho dos pacientes em uso do tratamento proposto, sendo, entretanto, duas vezes mais efetivo para estes pacientes idosos. Ademais, há a hipótese de a maior diferença no prognóstico ser atribuída ao tipo e gravidade do estado de mal epilético do que ao tratamento em si.

Quando comparado a consensos atuais, o *guideline* proposto por Glauser et al (22) indica a administração de dose única de 15mg/kg de fenobarbital intravenoso, sem especificação de vazão, como tratamento alternativo na primeira linha – sendo preferidos os benzodiazepínicos devido a maior vazão de administração, sem especificação de tal valor –; e na segunda fase de tratamento em caso de falha terapêutica. Mesma dose é proposta por Mitchell et al (5) em *guideline* do Walton Centre, com vazão especificada de 100mg/min, escolhido apenas como opção alternativa na segunda fase de tratamento. Brophy et al (23) no *guideline* da *Neurocritical*

Care sugerem dose de 20mg/kg, podendo ser adicionados 5-10mg/kg, em vazão de administração de 50-100mg/min, podendo ser dada dose adicional 10 minutos após infusão. Dessa forma, os três consensos diferem entre si em relação às doses e vazões de administração das drogas, os quais são diferentes também dos estudos presentes na atual revisão sistemática e, portanto, podem variar na ocorrência de efeitos adversos.

Os achados desfavoráveis à administração de fenobarbital nessa revisão sistemática não evocam novos pontos em relação à incidência de depressão respiratória além dos supracitados, trazendo, entretanto, novas questões para discussão. Treiman et al (21) pontuaram que o único motivo da preferência dada ao lorazepam é pela facilidade de utilizá-lo, não sendo especificado o motivo da maior facilidade, mesmo com sua menor eficácia quando comparada ao fenobarbital. Dessa forma, paira o questionamento sem resposta acerca do motivo da maior facilidade de uso do lorazepam, faltando a definição do porquê dessa preferência, como aquisição, dosagem, especificações da administração etc. Su et al (19) evidenciaram incidência de 13,5% de hipotensão (estudo com n de 37), necessitando de drogas vasoativas em menos da metade dos afetados. Efeito adverso similar foi encontrado por Hocker et al (20), com ocorrência de 87,5% (estudo com n de 8) de queda de 20mmHg na pressão arterial média, necessitando de intervenção em apenas um caso. Assim, o achado de hipotensão foi ressaltado como efeito adverso, estando esse, entretanto, presente em administração de quaisquer outras drogas para o tratamento em questão, inclusive com mesma incidência em uso de benzodiazepínicos (em infusão intravenosa contínua) e de fenobarbital (em dose de terceira linha), fato observado na revisão acerca do uso de vasopressores decorrente do tratamento de estado de mal epilético, conduzida por Kowalski et al (24).

Acerca da segurança no tratamento dizem respeito à monitorização contínua do paciente, uma vez que se encontra em estado de gravidade. Destarte, checagem de frequência respiratória, saturação de oxigênio, pressão artéria, nível de consciência e estado mental devem ser realizadas com frequência, a fim de avaliar a resposta clínica do paciente ao tratamento e os possíveis efeitos adversos decorrentes dele. Sobretudo, ao se tratar de pacientes idosos, deve-se esperar maior ocorrência de efeitos adversos no tratamento, como demonstrado nesta revisão e reforçado por Kowalski et al (24). No que diz respeito ao custo-efetividade do tratamento, foi demonstrada ótima eficácia do fenobarbital no tratamento do estado de mal epilético, corroborando com Fernández et al (14), que ressaltaram esta como mais efetivas das drogas não-benzodiazepínicas e terceiro em custo-efetividade.

A presente revisão sistemática permite observar, portanto, que maiores incidências de depressão respiratória após administração de fenobarbital no estado de mal epilético foram registradas em doses mais próximas de 20 mg/kg e em vazões maiores. Como comparado com consensos atuais, doses mais baixas são empregadas na maioria, porém ainda em vazões altas, sendo apontado nos textos possível depressão respiratória como efeito adverso. Dessa forma, levando em consideração o estudo de Hocker et al, doses próximas de 10mg/kg, numa vazão mediana de 24mg/min, são seguras para cessar o estado de mal epilético com menor risco de depressão respiratória, sendo necessários novos estudos primários para confirmar essa hipótese.

Esse estudo possui algumas limitações a serem ponderadas. Foram incluídos poucos estudos, devido ao baixo número encontrado de artigos disponíveis sobre o tema, uma vez que o fenobarbital foi a primeira droga descoberta para tratamento do estado de mal epilético (25). Além disso, os estudos de Treiman et al (n = 124), Su et al (n = 37) e Hocker et al (n = 8) possuem amostra pequena, com n total inferior a 200 pacientes na presente revisão, e com diferenças metodológicas entre si, como a falta de diferenciação do tipo estado de mal epilético, achado que se mostrou relevante como preditor de prognóstico no estudo de Treiman et al (21). Paralelamente, o emprego de doses e vazões de administração diferentes, fator importante para a ocorrência dos efeitos adversos, podem ter interferido nos achados de cada um dos estudos. Portanto, as restrições apontadas podem ter limitado a precisão das estimativas de incidência de depressão respiratória no uso de fenobarbital para tratamento do estado de mal epilético.

7 CONCLUSÃO

Em síntese, na presente revisão sistemática foi encontrada incidência de depressão respiratória variando entre 0 e 16,2% após uso de fenobarbital para tratamento do estado de mal epilético entre os estudos analisados, sendo a população idosa mais acometida e sendo, também, associado à dose de ataque da medicação e a sua velocidade de infusão, além do tipo e gravidade do quadro de estado de mal epilético. Além disso, em relação a outros medicamentos utilizados para o mesmo fim, não se observou diferença em relação ao efeito adverso de depressão respiratória, apesar de que os estudos não foram direcionados para tal.

Esses resultados sugerem que o fenobarbital é uma medicação segura e eficaz, além de custo-efetiva, devendo ser utilizada com menos receio na prática clínica para o tratamento de estado de mal epilético. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar essa hipótese e estabelecer a melhor dose e via de administração para esse tratamento.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. *Merritt's Neurology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, Inc.; 2018. 39 p.
2. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure* [Internet]. 2020;75(October 2019):131–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.10.003>
3. Ascoli M, Ferlazzo E, Gasparini S, Mastroianni G, Citraro R, Roberti R, et al. Epidemiology and outcomes of status epilepticus. *Int J Gen Med*. 2021;14:2965–73.
4. De Albuquerque M, Cendes F. Estado de mal epiléptico em adultos: Revisão e proposta de protocolo. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2011;17(4):164–75.
5. Mitchell J, Adan G, Whitehead C, Musial G, Bennett R, Burness C. Status epilepticus guideline. 2020;(0151):1–37.
6. Saúde M da. Avaliação e Conduta da Epilepsia na Atenção Básica Epilepsia na Atenção Básica e na Urgência. *Dep Atenção Espec e Temática*. 2018;
7. Der-Nigoghossian C, Rubinos C, Alkhachroum A, Claassen J. Status epilepticus - Time is brain and treatment considerations. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):638–46.
8. Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9).
9. Jain P, Aneja S, Cunningham J, Arya R, Sharma S. Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and Network Meta-analyses. *Seizure* [Internet]. 2022;102(September):74–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.09.017>
10. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
11. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(6):615–24. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00042-3)
12. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
13. Johnson EL, Kaplan PW. Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020;40(6):647–51.
14. Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology*. 2019;92(20):E2339–48.
15. RANG HP, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G, LOKE YK, MACEWAN

- D. Rang & Dale Farmacologia [Internet]. Grupo GEN; 2020. 588 p. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595157255/epubcfi/6/110%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dchapter046%5D!/4/186/3:173%5Ba%20Cura%5D>
16. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 8:40–6.
 17. Mattson R.H. Comparison of carbamazepine,... *N Engl J Med*. 1989;321(19):1306–11.
 18. Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of phenobarbital in epilepsy: A systematic review. *Epileptic Disord*. 2011;13(4):349–65.
 19. Su Y, Liu G, Tian F, Ren G, Jiang M, Chun B, et al. Phenobarbital Versus Valproate for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Prospective Randomized Controlled Trial in China. *CNS Drugs*. 2016;30(12):1201–7.
 20. Hocker S, Clark S, Britton J. Parenteral phenobarbital in status epilepticus revisited: Mayo Clinic experience. *Epilepsia*. 2018;59(November 2017):193–7.
 21. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A Comparison of Four Treatments for Generalized Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;339(12):792–8.
 22. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48–61.
 23. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3–23.
 24. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK, Kim G, Goodwin H, et al. Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: The impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2677–84.
 25. Cruickshank M, Imamura M, Booth C, Aucott L, Counsell C, Manson P, et al. Pre-hospital and emergency department treatment of convulsive status epilepticus in adults: an evidence synthesis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2022;26(20):v–39.

9 ANEXOS

9.1 Cronograma

ANO	2022				2023												
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Revisão de Literatura	X																
Redação do Projeto	X	X															
Seleção de Artigos					X	X	X	X									
Coleta de Dados								X	X								
Análise de Dados										X	X						
Redação do Artigo												X	X	X			

9.2 Orçamento

O orçamento para a realização deste estudo consta apenas com o computador utilizado para realizar a busca e todos os demais processos do trabalho. Este aparelho foi adquirido por recurso próprio dos autores, sem recorrer a qualquer tipo de financiamento. Além disso, os artigos de acesso não-gratuito foram incluídos nesta conta.

DESCRIÇÃO	VALOR UNITÁRIO	UNIDADES	TOTAL
Notebook DELL	R\$ 3.000,00	1	R\$ 3.000,00
Artigos utilizados	R\$ 75,00	21	R\$ 1.575,00
Celular iPhone	R\$ 5.000,00	1	R\$ 5.000,00
Energia elétrica	R\$ 90/mês	12	R\$ 1.080,00
Plano de Internet	R\$ 110/mês	12	R\$ 1.320,00
TOTAL			R\$ 11.975,00

9.3 Formulário de coleta

Para a coleta das informações dos artigos adquiridos pela metodologia exposta, foi utilizado o seguinte formulário online, na plataforma Google Docs. Neste, os campos a serem preenchidos foram: autores, ano de publicação, periódico publicado, tipo de estudo, tamanho amostral, métodos, distribuição por sexo, distribuição por idade, comorbidades na amostra, presença de estado de mal epilético, ocorrência de depressão respiratória, uso de fenobarbital e sua dosagem/vazão.

9.4 Termo de Aceite do Orientador



TERMO DE COMPROMISSO DE ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Eu, Dr. Daniel Abreu Santos, me comprometo a orientar o/a aluno/a Leonardo Figueiredo Rocha durante a elaboração do seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Depressão respiratória e fenobarbital no tratamento de estado de mal epilético: uma revisão sistemática.

Salvador, 12 de setembro de 2022

Daniel Abreu Santos

Professor/a Orientador/a