

JESAMAR CORREIA MATOS

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS PERIFÉRICAS EM CRIANÇAS USANDO
FENOBARDITAL.

PORTALELA-CE
1994

NOTA - 9.5 (nota e meio)
J. J. Matos

JESAMAR CORREIA MATOS

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS PERIFÉRICAS EM CRIANÇAS USANDO
FENOBARBITAL**

Trabalho apresentado como requisito final ao VIII Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia.

Universidade Federal do Ceará
Fortaleza-Ce
1993

JESAMAR CORREIA MATOS

Nota 7

NOTA: sete

TITULO:

"ALTERACOES HEMATOLOGICAS PERIFERICAS EM CRIANCAS
USANDO FENOBARBITAL "

TITULACAO DO AUTOR:

Nao apresentou. Ficamos sem saber se e Medico ou
Farmaceutico-Bioquimico...

ORGANIZACAO DO TRABALHO:

Nao apresentou a Ficha Bibliografica.

APRESENTACAO GRAFICA:

Boa.

RESUMO:

Reflete, com perfeicao, o trabalho.

INTRODUCAO:

Muito bem feita.
Alguns erros na ortografia, ao escrever :
Diidrofolatos, etc... Sem o H de DIIDROFOL...

Na pg 05, 3a. linha, refere-se " a ma nutricao impos
a estes pacientes
Por quem, porque FOI IMPOSTA

Nao gostei da redacao do paragrafo final, sobretudo
nas duas linhas finais:

" , O PRESENTE TRABALHO TEM POR OBJETIVO
AVALIAR A PRESENCA DESTES FENOMENOS(??
FRENTA AO USA DA DROGA EM CRIANCAS "

MATERIAL E METODOS:

Impropria a redacao inicial:

"Realizou-se coleta de sangue em 71 pacientes
pediatricos do Hospital Infantil"

A redacao seria:

"Foram estudados 71 pacientes..."

Ha uma evidente confusao na descricao dos
pacientes estudados:

"Foram incluídos no trabalho todas as crianças em acompanhamento ambulatorial ..."

A natureza do trabalho impedia, também, a inclusão dos dois pacientes tomando fenitoína. Aliás, na apresentação dos resultados, pg 9, último parágrafo o autor refere que:

"TODOS OS QUATROS(?) PACIENTES QUE ENCONTRAVAM-SE EM USO CONCOMITANTE DO FENOBARNITAL COM A HIDANTOINA, APRESENTARAM ALTERAÇÕES MACROCÍTICAS"...

Na realidade eram 4 pacientes tomando outra droga e não dois... também, deviam ter sido excluídos...

Na referência a coloração usada, escreve erradamente: Maygrunwald e Giemsa.

Corrigir para MAY-GRUNWALD e GIEMSA

RESULTADOS:

Razoável a descrição dos resultados
Muito boas as tabelas dos resultados.
Repare-se, aqui, a referência aos quatro pacientes que usavam fenobarbital e fenilhidantoína...

CONCLUSÃO:

Imprópria a redação em seu primeiro parágrafo:

" A presença de macrocitos no sangue periférico e um achado comum em usuários de fenobarbital (32.4%) ,sobretudo se em associação com fenitoína"...

Esta afirmação não representa nada nas conclusões do trabalho.

O autor propôs-se a estudar "ALTERAÇÕES HEMATOLOGICAS..." E NÃO SE REFERE AOS SEUS ACHADOS, perdendo-se em citações soltas, sem referência aos seus autores e esquece o seu trabalho....

O parágrafo final é trágico....

SUMMARY:

Melhor que as conclusões...

BIBLIOGRAFIA:

Bom número de referências . Bem apresentada.

Aos meus pais José Matos e Kedma pelos esforços e oportunidades colocadas em minhas mãos.

A minha esposa Luciene pela dedicação, carinho e compreensão a mim dedicados.

As minhas filhas Loraine e Jéssica que tudo representam para mim.

"Nunca desperdice a chance de fazer algo grande e glorioso nesta vida, a oportunidade pode ser única".

J. Matos

A G R A D E C I M E N T O S

A Dra. Clara Bastos Eloy pelo encorajamento à continuação no curso de especialização.

Ao Dr. José Murilo Martins pela referência que tem se tornado nesta luta gloriosa.

A Dra. Helena Pitombeira pela orientação com seriedade neste trabalho.

A Dra. Alana Jocelino Montenegro de Castro pelos ensinamentos e apoio a este trabalho.

A Dra. Zélia Petrola pela oportunidade concedida a realização deste trabalho.

A Dra. Elizabete pela dedicação ao curso de especialização.

A Dra. Gilma Holanda e a Francisca Waldeliz pela cooperação e apoio a este trabalho.

Aos colegas amigos do curso Fátima, Mercês, Ângela, Célia e Eudes que juntos compartilharam a mesma peregrinação.

As colegas Maria Ideleide Pontes, Selma Lessa, Sara Duarte, Márcia Limaverde e Nadja Bandeira pela ajuda à minha formação no primeiro ano de residência.

I N D I C E

1. RESUMO.....	01
2. INTRODUÇÃO.....	02
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	06
4. RESULTADOS.....	08
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	21
7. SUMMARY.....	22
8. BIBLIOGRAFIA.....	23

R E S U M O

Foram analisadas amostras de sangue de 71 crianças em uso de fenobarbital. Trinta e três (46.5%) eram do sexo masculino e 38 (53.5%) do sexo feminino. Dezesseis (22.5%) eram brancas e 55 (77.5%) não brancas. A idade variou entre 6 meses e 19 anos de idade com uma média de 5.8 anos. O tempo de uso do fenobarbital variou de 6 meses a 18 anos com uma média de 2.7 anos. A dose empregada teve uma variação de 1.4 a 13.3mg/Kg/dia com uma média de 3.9mg/Kg/dia.

Vinte e três pacientes (32.4%) apresentaram macrócitos no sangue periférico. Nenhum caso de anemia megaloblástica foi identificado. Apenas dois pacientes (2.8%) tiveram um VCM acima de 92fl, não tendo sido este índice de valor na identificação das alterações encontradas.

Os achados de macrocitose não tiveram relação com o tempo de exposição a droga nem a dose desta empregada.

I N T R O D U Ç Ã O

O ácido fólico é uma pteridina encontrada amplamente na natureza entre os alimentos animais e vegetais, termolábil e de fácil degradação quando exposta ao calor, cozimento ou luz ultra-violeta. A necessidade básica de uma pessoa normal varia de 200 a 300mcg por dia, sendo que os depósitos normais do organismo variam de 10 a 20mg. (22)

O folato é composto pela união de três porções residuais de fundamental importância à sua atividade biológica. O resíduo de ácido L-glutâmico, importante para os processos de transporte do intestino para o sangue e deste para o meio intra-celular, e lá sua permanência. Uma molécula de ácido fólico com um único resíduo glutâmico gera o que chamamos de monoglutamatos enquanto que dois ou mais destes resíduos formam os poliglutamatos. Este ligando-se ao resíduo pteroyl é importante em sua atividade doadora de radical monocarbônico: metil, metileno formimino, metenil e formil, do metabolismo celular. A porção pteroyl é formada por um resíduo ppteridina e outro P-aminobenzóico. (3,27)

O ácido fólico pode ainda encontrar-se em sua forma oxidada ou reduzida. Os monohidrofolatos(F), forma oxidada da estrutura, podem ser reduzidos a diidrofolatos(FH2), e estes por sua vez catalizados, pela ação da diidrofolato redutase, a tetraidrofolato(FH4).

Os folatos estão presentes nos alimentos em grande parte na forma de poliglutamatos inabsorvíveis, oxidados ou reduzidos. (20) Sua absorção dá-se a nível de intestino delgado proximal após desconjugação, isto é, transformação de poliglutamatos a monoglutamatos por ação de conjugases intestinais e após redução destas a tetraidrofolatos, de sorte que, ao serem absorvidos são encontrados no sangue sob a forma de N5,10-dimetiltetraidrofolato. (3,27)

No organismo, o folato, tem como função primordial

a doação de radical monocarbônico, metila. Uma vez desmetilado pode servir como substrato para a síntese de purinas e pirimidinas ou novamente receber novos radicais monocarbônicos para posterior doação no processo de síntese do anel pirrólico na formação da hemoglobina. Funciona ainda como doador de hidrogênio no processo de redução do *deoxiuridilato* a *timidilato* na síntese do DNA. (3,27)

A redução deste composto no organismo conduz a uma redução da síntese de DNA, culminando com distúrbios metabólicos e posterior alterações morfológicas: modificações cromatínicas, distúrbios maturativos e macrocitose. (3,27)

O fenobarbital é um ^mcoposto sedativo-hipnótico sem atividade depressora central pertencente a um grupo de drogas chamado barbituratos ou ácidos barbitúricos, sendo composto de uma 2,4,6-trioxo-hexa-hidropirimidina. A presença de um radical 5-fenílico confere a esta droga propriedades anticonvulsivantes seletivas e de uma maneira geral age sobre os tecidos excitáveis inibindo-os, sobretudo o S.N.C. (11)

A nível hepático estimula o sistema microssômico metabolizante de drogas, citocromo P450, combinando-se com este e interferindo competitivamente com a biotransformação destas. Os barbitúricos causam um aumento acentuado no conteúdo enzimático, proteico e lipídico do retículo endoplasmático liso deste órgão. Esta indução enzimática resulta em maior velocidade de metabolismo de várias drogas e substâncias endógenas, entre elas, algumas vitaminas como a K, D e os folatos. (11)

O Fenobarbital é geralmente administrados por via oral, sendo pronta e completamente absorvido a nível de duodeno-jejuno. Liga-se de maneira variável às proteínas, a depender de seu grau de lipossolubilidade sendo posteriormente excretado pela urina em 25% sem alterações de sua estrutura química. (11)

As primeiras observações e correlações entre o desenvolvimento de anemia na vigência do uso de anticonvulsivantes data de 1952, (24) por Mannheimer, Pakesch, Reimer e Vetter. (19,30)

Atualmente é de conhecimento o aparecimento de macrocitose e alterações megaloblásticas secundárias à terapêutica supracitada. Na realidade macrocitose no sangue periférico, alterações megaloblásticas constituem as complicações mais comuns da terapêutica anticonvulsivante seguidos de plaquetopenia e leucopenia. As alterações macrocíticas em geral são discretas desaparecendo após instituída terapêutica. Em geral não coexiste anemia junto às alterações morfológicas. (29)

A avaliação do esfregaço periférico fornece resultados variáveis havendo relato de baixas (28) a elevadas incidências. Alguns trabalhos mostram uma frequência de 11 a 53% de macrocitose periférica. (24) Em todos estudos, porém,

há um consenso quanto a baixos níveis de folato sérico ocorrendo em 31 a 83% destes pacientes(2,32) constatado pelos ensaios laboratoriais. O folato pode ser avaliado indiretamente por ensaio clinico-laboratoriais com o *L. Casei* (8,19,26). Anemia megaloblástica, não obstante, é incomum ocorrendo em torno de 0.15 a 0.75% dos casos.(31)

Hawkins & Meynel(16) observaram macrocitose em 34% dos pacientes tratados com fenobarbital e em 45% dos pacientes recebendo fenitoína e fenobarbital concomitantemente. Resultados semelhantes foram obtidos por outros pesquisadores.(7,9,14)

Várias referências tem sido feitas utilizando-se o termo genérico *anticonvulsivantes* como causador de anemia megaloblástica, dando-se ênfase sobretudo à fenitoína como agente agressor principal, (1,2,4,13,15,22,27) apesar de que, esta complicação pode seguir ao tratamento com qualquer dos anticonvulsivantes(5,18,24). Estas alterações hematológicas são de maior ocorrência com a fenitoína ou, esta em associação com o fenobarbital.

O tempo decorrido entre o início da terapêutica e o aparecimento de alterações periféricas é tão variável quanto de 1 mês a 21 anos.(16)

Diversos mecanismos foram postulados para explicar a carência de ácido fólico em usuários destas drogas, entretanto tem permanecido controverso a real natureza deste distúrbio. Sugere-se: uma interferência com a formação ou função da coenzima-folato; deslocamento do folato de suas proteínas plasmáticas de transporte; inibição das conjugases intestinais; e aumento do metabolismo do folato por aumento metabólico hepático decorrente do estímulo do sistema microssomal P450.(15,24,27)

Não parece haver evidências de que o deslocamento do ácido fólico das proteínas plasmáticas seja responsável pela sua redução nos tecidos.

Girdwood e Lenman sugeriram que as drogas anticonvulsivantes podem antagonizar o ácido fólico por conta da similariedade de seu anel pirimidina com a estrutura da droga.(12)

Corcino, Waxman e Herbert provaram através de ensaios laboratoriais, que o uso de anticonvulsivantes não interfere no mecanismo de captação do ácido fólico pelas células da medula após incubação destas pela droga.(6)

Alguns pesquisadores(17,26) afirmam que o distúrbio básico não advem da malabsorção induzida por bloqueio das conjugases, pois a deficiência também pode ser observada em usuários da droga via parenteral,(24) assim como não há diferenças nos picos de absorção de mono e poliglutamatos quando administrados a pacientes com terapêutica anticonvulsivante e grupo controle composto de voluntários.(8)

Outros pesquisadores, porém, afirmam ser de importância a inibição das conjugases por anticonvulsivantes na

patogenia da deficiência de folato.(10,15,27) Há até relato de autor que advogue ser as alterações macrocíticas secundárias à má nutrição imposta a estes pacientes.(28)

Matoth(25)acredita que níveis fisiologicamente baixos podem ser encontrados em crianças normais devendo-se ter cuidado ao rotular-se um paciente, ser este portador de baixos níveis de folato por uso de anticonvulsivantes.

Distúrbios no metabolismo da vitamina B12 parece não ser de importância na etiopatogenia da megaloblastose associada a terapêutica anticonvulsivante. Em alguns casos, malabsorção transitória pode ocorrer. Baixos níveis da vitamina no sangue já foram detectados entretanto sem diminuição dos estoques.(30)

A vitamina C é outro elemento que possivelmente pode encontrar-se reduzido em associação com baixos níveis de ácido fólico e vitamina B12.(23)

Em vista de ser o fenobarbital um dos anticonvulsivantes mais utilizados, sobretudo em pacientes pediátricos, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a presença destes fenômenos frente ao uso da droga em crianças.

M A T E R I A L E M É T O D O S

Realizou-se coleta de sangue em 71 pacientes pediátricos do Hospital Infantil Albert Sabin-Fortaleza, do serviço de neuropediatria sendo 33 do sexo masculino (46.5%) e 38 do sexo feminino (53.5%). A idade dos pacientes variou entre 11 meses e 19 anos com uma média de 5,8 anos. Dezesesseis crianças (22.5%) eram brancas e 54 não brancas (77.5%).

Foram incluídos no trabalho todas as crianças em acompanhamento ambulatorial, 52 pacientes (73.2%) atendidas num período de 4 meses, em uso de fenobarbital[®] que retornavam para consulta previamente marcada. Dezenove pacientes (26.8%) encontravam-se internados: 7 para controle dos episódios convulsivos, 9 para tratamento de pneumonia, 2 internara-se para tratamento de diarreia aguda e 1 estava em tratamento intensivo em UTI com caquexia e pneumonia grave.

Foram excluídos do trabalho dois pacientes em uso de dois outros anticonvulsivantes além do fenobarbital e aqueles em uso há menos de 6 meses do início da terapêutica. Estes nem sequer chegaram a ser coletadas as amostras. O tempo de uso da droga variou de 6 meses a 18 anos com uma média de 3.1 anos.

Dois paciente usavam concomitantemente o fenobarbital e a fenitoína. A dose do fenobarbital teve uma faixa ampla de variação entre 1.4 e 13.3mg/Kg/dia com a média de 3.8mg/Kg/dia.

As amostras de sangue foram coletadas e todas elas submetidas a análise pelo contador eletrônico (Coulter T890) num período de no máximo duas horas com determinação dos seguintes índices: Ht, Hb, Hm, VCM, HCM e CHCM.

Os esfregaços foram confeccionados por ocasião da coleta sem a presença de anticoagulante e corados pela co-

loração convencional do Maygrunwald e Giensa^{ma}.

O material foi analisado de forma aleatória por dois analistas. As lâminas em que houve concordância quanto a presença de macrócitos foram rotuladas de positivas, isto é, havia presença de macrócitos. As lâminas positivas para apenas um dos observadores foram recolocadas em revisão por ambos e selecionadas novamente as de concordância mútua. Estas também foram rotuladas de positivas.

RESULTADOS

Os resultados obtidos através do estudo do sangue periférico estão descritos nas tabelas 01 e 02.

Das 71 amostras examinadas, 19 delas (26.7%) possuíam um volume corpuscular médio abaixo de 77fl e duas (2.8%) acima de 92fl. Um possuía o V.C.M de 96 e o outro de 94.6fl. O volume corpuscular médio variou de 54.7 a 96.0fl com uma média de 78.1fl.

A contagem de hemácias variou entre 5.42 e 3.63 milhões por mm³ com uma média de 3.63 milhões por mm³. O hematócrito variou entre 43 e 25% com uma média de 34.6%. Aproximadamente um terço dos pacientes possuíam hematócrito menor que 34% (28.1%) e hemoglobina menor que 11g% (28.1%). A hemoglobina variou entre 14.6 e 7.0g% com uma média de 11.5g%. Os outros índices variaram conforme especificados na tabela 02.

A tabela 03 mostra que a presença de macrócitos periféricos foi observada em 23 lâminas examinadas (32.4%). Sete delas sobre um VCM menor que 77fl, isto é, predominava uma microcitose corroborada pela avaliação do esfregaço. Quatorze com VCM normal coexistindo microcitose em apenas três delas (apenas uma tinha anemia); as duas outras apresentaram alterações macrocíticas discretas. Duas crianças cursaram com aumento do VCM, isto é, maior que 92fl, e exibiram evidentes alterações macrocíticas, entretanto sem anemia.

Dos pacientes anemiados (Hb<11g%) com presença de macrócitos no sangue periférico, todos tinham um componente microcítico associado com ou sem queda do VCM. Nenhum deles sem o componente microcítico associado, era anemiado.

O menor tempo de uso da droga associado a positividade para macrócitos foi de seis meses numa criança de 10

anos, não anemiada com VCM normal. A média aritmética do tempo de uso para os casos positivos e negativos foi de 2.7 e 2.8 anos respectivamente.

A menor dose do anticonvulsivante empregada em pacientes com presença de macrócitos foi de 1.6mg/Kg/dia. Uma dose de 11.1mg/Kg/dia vinha sendo empregada em um dos pacientes, em tratamento com a droga há 10 anos entretanto não havia macrocitos na análise de seu sangue periférico. A média aritmética das doses para os grupos com e sem macrócitos, foi de 4 e 3.8mg/Kg/dia respectivamente.

Todos os quatros ~~pacientes~~ pacientes que encontravam-se em uso concomitante do fenobarbital com a hidantoína apresentaram alterações macrocíticas. Nenhum era anemiado e todos possuíam um VCM normal.

TABELA 01 - Estudo do eritrograma em crianças usando fenobarbital. Distribuição quanto a idade, sexo, cor, tempo, dose e associação da droga.

IDA- N.	DE	SEX	COR	OUTRA DROGA	TEM- PO DRO- GA	DOSE mg/K dia	Hm mi- lhões p.mm3	HT %	Hb g%	VCM fl	HCM yy	CHCM %
01	13a	M	NB	N	6a	6.8	4.48	38	12.5	85.8	27.9	32.5
02	4a	F	B	N	1a	3.1	3.63	25	8.1	69.5	22.4	32.2
03	12a	F	B	N	10a	11.1	4.25	38	13.0	90.2	30.7	34.0
04	3a	F	NB	N	1a	3.3	4.88	32	9.8	65.6	20.1	30.5
05	2a	M	NB	N	8m	4.1	4.84	29	9.2	60.9	19.1	31.3
06	2a	M	B	N	1a	6.1	5.08	30	8.9	59.1	17.6	29.8
07	8a	M	NB	N	1a	4.3	4.57	38	13.1	83,6	28.6	34.1
08	2a	M	NB	N	1a	4.1	5.19	30	9.1	58.4	17.5	30.1
09	6a	M	NB	N	5a	2.5	4.78	37	12.3	77.0	25.7	33.4
10	9a	F	NB	N	5a	3.7	5.02	41	13.9	82.2	27.6	33.6
11	6a	M	NB	N	1a	3.7	3.95	33	11.1	84.3	28.2	33.4
12	5a	M	NB	N	4a	2.8	3.69	29	9.9	80.0	27.0	33.8
13	4a	F	NB	N	2a	4.0	4.68	36	12.0	77.0	25.5	33.2
14	11a	F	B	S	10a	2.8	4.27	38	12.8	88.5	30.0	33.9
15	1a	F	B	N	8m	3.3	4.39	32	10.0	72.1	22.8	31.7
16	11a	F	NB	N	1a	1.8	4.02	33	11.4	83.3	28.5	34.1
17	19a	F	NB	N	18a	3.3	4.10	33	11.0	80.6	26.8	33.2
18	2a	F	NB	N	10m	4.1	4.06	29	9.3	71.7	23.1	32.1
19	9a	F	NB	N	4a	1.6	4.65	41	13.8	90.1	29.8	33.0
20	5a	M	B	N	4a	3.0	5.17	37	12.3	72.5	23.7	32.8

TABELA 01 - Continuação.

IDA- N.	DE	SEX	COR	OUTRA DROGA	TEM- PO DRO- GA	DOSE mg/K dia	Hm mi- lhões p.mm3	HT %	Hb g%	VCM fl	HCM yy	CHCM %
21	1a	F	NB	N	1a	3.5	4.83	31	9.3	63.3	19.3	30.6
22	4a	M	NB	N	2a	3.7	4.51	35	11.8	77.6	26.2	33.8
23	10a	F	NB	N	6m	13.3	4.39	36	12.3	82.2	37.9	34.0
24	5a	M	NB	S	10m	3.5	4.51	38	12.7	83.7	28.2	33.7
25	6a	F	NB	N	5a	4.5	4.53	25	7.2	54.7	16.0	29.2
26	4a	M	NB	N	3a	1.7	4.79	39	13.1	81.3	27.3	33.5
27	2a	F	NB	N	1a	4.0	5.42	33	10.3	61.1	18.9	31.0
28	2a	F	NB	N	2a	3.3	4.72	35	11.3	73.7	24.0	32.5
29	4a	M	NB	N	2a	4.0	4.78	37	12.2	77.3	25.6	33.1
30	4a	M	NB	N	1a	3.3	4.36	34	11.1	77.5	25.4	32.7
31	11m	F	B	N	8m	4.0	3.82	28	9.3	72.6	24.3	33.5
32	4a	F	NB	N	3a	3.6	4.51	37	12.6	81.3	28.0	34.4
33	9a	F	NB	N	1a	8.5	3.86	31	10.6	81.0	27.5	34.0
34	10a	F	NB	N	4a	7.6	3.72	35	12.0	94.6	32.2	34.0
35	6a	M	NB	N	5a	3.4	4.62	38	12.8	81.3	27.6	34.0
36	4a	F	NB	N	2a	3.7	4.48	38	12.7	84.4	28.3	33.6
37	4a	F	NB	N	1a	5.0	4.09	36	12.4	88.9	30.3	34.1
38	3a	M	NB	N	1a	4.2	3.89	37	12.8	96.0	32.9	34.2
39	10a	F	B	N	2a	2.5	4.66	41	13.9	88.2	29.9	33.9
40	5a	M	NB	N	2a	4.4	4.87	43	15.1	89.8	31.0	34.5

TABELA 01 - Continuação.

IDA- N.	DE	SEX	COR	OUTRA DROGA	TEM- PO DRO- GA	DOSE mg/K dia	Hm mi- lhões p.mm3	HT %	Hb g%	VCM fl	HCM yy	CHCM %
41	2a	F	B	N	2a	2.6	4.52	38	13.1	84.9	29.0	34.1
42	6a	M	NB	N	4a	4.0	4.65	42	14.3	89.3	30.7	34.4
43	3a	F	NB	N	1a	3.5	4.23	34	11.4	81.5	27.0	33.2
44	2a	F	NB	N	1a	3.3	4.37	37	12.7	85.5	29.0	33.9
45	4a	F	B	N	2a	3.0	5.07	41	14.0	81.6	27.6	33.8
46	10a	M	NB	N	2a	2.5	4.57	42	14.6	92.5	31.9	34.5
47	2a	F	NB	N	2a	3.0	4.43	33	10.5	74.2	23.8	32.0
48	1a	F	NB	N	1a	4.0	4.82	31	9.4	63.7	19.6	30.8
49	10a	M	B	N	1a	1.4	4.09	34	11.5	83.7	28.1	33.6
50	4a	M	NB	N	1a	3.0	4.29	35	11.2	80.7	26.1	32.3
51	6a	F	B	N	1a	4.6	4.69	37	12.5	79.8	26.6	33.4
52	8a	M	NB	N	7a	1.8	4.52	38	13.0	83.6	28.7	34.3
53	3a	M	NB	N	1a	1.4	5.10	31	9.4	60.5	18.5	30.6
54	14a	F	NB	N	2a	2.5	4.21	38	12.7	89.8	30.2	33.7
55	13a	F	B	N	1a	2.5	4.37	35	12.1	81.1	27.8	34.3
56	13a	M	NB	N	10a	6.8	4.30	37	12.9	86.2	30.0	34.7
57	6a	F	NB	N	5a	3.7	4.50	38	13.0	83.9	28.7	34.2
58	1a	M	NB	N	10m	1.8	5.00	31	9.3	63.2	18.6	30.1
59	2a	F	NB	N	1a	4.3	4.80	37	12.5	79.2	26.0	33.7
60	8a	M	NB	S	1a	3.3	4.00	34	11.5	85.0	28.7	33.8

TABELA 01 - Continuação.

N.	IDA- DE	SEX	COR	OUTRA DROGA	TEM- PO DRO- GA	DOSE mg/K dia	Hm mi- lhões p.mm3	HT %	Hb g%	VCM fl	HCM yy	CHCM %
61	9a	F	NB	N	5a	4.5	4.15	33	11.0	80.1	26.5	33.3
62	6a	F	NB	N	5a	3.7	4.00	30	9.5	78.2	23.5	31.5
63	12a	M	NB	N	9a	4.0	4.66	41	14.3	88.2	30.6	34.7
64	1a	M	B	N	8m	3.3	4.37	34	12.5	79.1	28.5	36.2
65	9a	M	NB	N	6a	4.0	4.20	38	12.5	90.4	29.5	32.8
66	4a	M	B	S	3a	1.6	4.40	36	12.2	81.5	27.6	33.5
67	4a	F	NB	N	2a	7.6	4.42	33	10.4	74.6	24.1	31.5
68	3a	M	NB	N	1a	5.0	3.90	28	9.5	72.0	24.8	33.8
69	6a	M	NB	N	3a	4.0	5.00	36	12.4	88.8	30.3	34.0
70	2a	M	NB	N	2a	4.4	4.21	38	12.9	90.0	30.5	33.9
71	2a	F	B	N	1a	3.5	4.55	37	12.9	81.3	28.3	34.5

Variações!

TABELA 02 - Estudo do eritrograma em crianças usando fenobarbital. Extremos valores e média aritmética dos dados obtidos na avaliação geral e dos grupos positivos e negativos para a presença de macrócitos.

	ID	TEM- PO DROG	DOSE mg/K dia	HC mi- lhões/ mm3	HT %	Hb g%	VCM fl	HCM YY	CHCM %
Maior valor	19a	18a	13.3	5.42	43.0	14.6	96.0	37.9	34.7
Menor valor	11m	6m	1.4	3.63	25.0	7.0	54.7	16.0	29.2
Média Aritmética Geral	5.8a	2.7a	3.9	4.40	34.6	11.5	78.1	26.1	33.2
Grupo posi- tivo para macrócitos Média arit- mética	-	2.7a	4.0	-	-	-	-	-	-
Grupo nega- tivo para macrócitos Média arit- mética	-	2.8a	3.8	-	-	-	-	-	-

TABELA 03 - *Estudo do eritrograma em crianças usando fenobarbital. Análise do esfregaço periférico.*

N.	MACRO- CITOSE	MICRO- CITOSE	NORMO- CITOSE	ANISO- CITOSE
01	-	-	+	-
02	-	+	-	+
03	-	-	+	-
04	-	+	-	+
05	-	+	-	+
06	-	+	-	+
07	-	-	+	-
08	+	+	-	+
09	-	-	+	-
10	-	-	+	-
11	-	-	+	-
12	-	+	-	+
13	+	-	-	+
14	+	-	-	+
15	-	+	-	+
16	-	-	+	-
17	-	-	+	-
18	+	+	-	+
19	-	-	+	-
20	-	-	+	-
21	+	+	-	+

TABELA 03 - Continuação.

N.	MACRO- CITOSE	MICRO- CITOSE	NORMO- CITOSE	ANISO- CITOSE
22	-	-	+	-
23	+	-	-	+
24	+	-	-	+
25	+	+	-	+
26	-	-	+	-
27	-	+	-	+
28	+	+	-	+
29	+	-	-	+
30	+	+	-	+
31	-	+	-	+
32	-	-	+	-
33	-	-	+	-
34	+	-	-	+
35	-	-	+	-
36	-	-	+	-
37	-	-	+	-
38	+	-	-	+
39	-	-	+	-
40	-	-	+	-
41	+	-	-	+
42	+	-	-	+

TABELA 03 - Continuação.

N.	MACRO- CITOSE	MICRO- CITOSE	NORMO- CITOSE	ANISO- CITOSE
43	-	-	+	-
44	-	-	+	-
45	-	-	+	-
46	-	-	+	-
47	+	+	-	+
48	-	+	-	+
49	-	-	+	-
50	+	+	-	+
51	-	-	+	-
52	-	-	+	-
53	-	+	-	+
54	-	-	+	-
55	-	-	+	-
56	-	-	+	-
57	+	-	-	+
58	+	+	-	+
59	-	-	+	-
60	+	-	-	+
61	-	-	+	-
62	+	+	-	+
63	+	-	-	+

TABELA 03 - Continuação.

N.	MACRO- CITOSE	MICRO- CITOSE	NORMO- CITOSE	ANISO- CITOSE
64	-	-	+	-
65	-	-	+	-
66	+	-	-	+
67	-	+	-	+
68	-	+	-	+
69	-	-	+	-
70	-	-	+	-
71	-	-	+	-
TOTAL	23casos (32.4%) 71	22casos (30.9%) 71	36casos (50.7%) 72	35casos (49.3%) 71

DISCUSSÃO

? A incidência de macrocitose no sangue periférico no presente trabalho está de acordo com a incidência relatada na literatura (16,24). Macrocitose se fez presente em 32.4% dos usuários do anticonvulsivante.

Em vista da população estudada ter sido composta quase que exclusivamente de pacientes carentes, com baixo poder aquisitivo da família, o componente carencial para o ferro com desenvolvimento de anemia microcítica não poderia deixar de existir. Vinte e dois pacientes (30.9%) tinham um componente microcítico associado. Este certamente interferiu na determinação do VCM.

O volume corpuscular médio teve pouco valor na detecção de macrocitose por alterações volumétricas em vista de ser uma determinação da média e não distinguir diferentes populações de hemácias: microcíticas, normocíticas e macrocíticas.] Imp!

Todos os pacientes anemiados tinham um componente microcítico associado e, nenhum dos pacientes com macrocitose sem microcitose associada anemiou. O anticonvulsivante é responsável pelo aparecimento de macrócitos entretanto anemia por este distúrbio não parece ser um evento comum.

Trinta e seis por cento de uma série de 159 pacientes estudados por Hawkins e Meynell apresentaram macrócitose sem anemia (31). Apenas um caso de anemia megaloblástica foi identificado em seus estudos.

Não foi identificado nenhum caso de anemia megaloblástica neste trabalho, possivelmente em virtude da baixa incidência (31) e da pequena população estudada.

Não foi possível afirmar-se o tempo mínimo necessário para o aparecimento de macrócitos periféricos, entretanto foi possível identificá-los tão cedo quanto em seis

mêses de terapêutica anticonvulsivante. Um período mais curto poderia ter sido identificado, já que as alterações podem ser tão precoce quanto em um mês de terapêutica. (16,31)

O fator tempo de exposição e dosagem do anticonvulsivante não parecem ter sido de importância no aparecimento de macrócitos. As médias aritméticas para ambos os grupos, com e sem macrócitos, foram semelhantes. Estes achados diferem daqueles encontrados por Howkings e Meynell em um estudo com 159 pacientes em uso de anticonvulsivantes. (31)

A associação da fenitoína ao barbiturato parece facilitar o aparecimento de alterações macrocíticas (18) em seus usuários. Apesar do pequeno número de casos, todos estes pacientes (100% dos quatro), em uso concomitante das drogas apresentaram macrócitos na avaliação periférica do sangue.

C O N C L U S Ã O

A presença de macrócitos no sangue periférico é um achado comum em usuários de fenobarbital (32.4%), sobretudo se em associação com a fenitoína. Estes achados não tiveram relação com o tempo de uso da droga nem com a dose empregada.

Alterações macrocíticas no sangue periférico surgem mesmo na ausência de anemia.

Anemia megaloblástica não foi detectada neste estudo, provavelmente por conta de uma pequena população estudada frente a uma baixa incidência.

S U M M A R Y

It was analysed blood samples from 71 children using phenobarbital. Thirty three (46.5%) were male and 38 (53.5%) female. Sixteen (22.5%) were white and 55 non-white. The age ranged between 6 months and 19 years old with average of 5.8 years old. The phenobarbital time usage ranged between 6 months and 18 years with average 2.7 years. The dose used ranged from 1.4 to 13.3 mg/Kg/day with average 3.9 mg/Kg/day.

Twenty three patients (32.4%) showed macrocytes in peripheral blood. None anemic megaloblastic case was identified. Only two patients (2.8%) had a MCV over 92fl. This index wasn't considered useful in the changing identifications found.

The macrocitose findings didn't have relations with the exposition time of the drug or even the dose used.

B I B L I O G R A F I A

- ✓ 1. ASOK, C.A. Megaloblastic Anemias. In: WINTROBE, M.M. Clinical Haematology. Nineth Ed. Malvern, Pensylvania: Lea & Febiger, 1993.
- ✓ 2. BABIOR B.M., BUNN, H.F. In: HARRINSON, T.R. Medicina Interna 10th Ed. Guanabara Koogan, 2:2062, 1984.
- ✓ 3. BABIOR, B.M. Metabolic Aspects of Folic Acid and Cobalamin. In: WILLIAMS, J. BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., LITTMAN, M.A. Haematology 4th Ed. McGraw-Hill, Inc. USA cap 47, 453-481.
- ✓ 4. BECK, W.S. Megaloblastic Anaemias In: WYNGAARDEN, M.D. TextBook of Medicine 18th Ed. W.B. Saunders Company, 1988.
- ✓ 5. CALVERT, R.J., HURWORTH, E., MACBEAN, A.L.: Megaloblastic anaemia from methophenobarbital. *Blood* 13:894, 1958.
- ✓ 6. CORCINO, J.J., WAXMAN, S. and HERBERT, V.: Uptake of treated folates by human bone marrow cells in vitro. *British Journal of Haematology* 20:503, 1971.
- ✓ 7. DRUSKIN, M.S. WALLEN, M.H.: Anticonvulsant-associated megaloblastic anaemia. *New Eng J Med* 267: 483, 1962.
- ✓ 8. FEHLING, C., JAGERSTAD M: The effect of anticonvulsant therapy upon the absorption of folates. *Clinical Science* 44:595, 1973.

- ✓ 9. FLEXNER, J.M., HARTMAN, R.C.: Megaloblastic anemia associated with anticonvulsant drugs. *Amer. J. Med.* 28: 386, 1960.
- ✓ 10. GERSON, C.D. et al: Inhibition by diphenylhydantoin of folic acid absorption in man. *Gastroenterology* 63: 246, 1972.
- ✓ 11. GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.: BARBITURATOS ANTICONVULSIVANTES In: As Bases Farmacológicas da Terapêutica 6th Ed. GUANABARA KOOGAN V.3 pg 402
- ✓ 12. GIRDWOOD, R.H., LENMAN, J.A.R.: Megaloblastic anaemia occurring during primidone therapy. *Brit.M.J.* 1: 146, 1956.
- ✓ 13. HOBBS, S.L: Sangue e Medula Óssea. In: Patologia Estrutural e Funcional 2nd Ed. Rio de Janeiro. Interamericana, 1983, Cap 16.
- ✓ 14. HOBSON, Q.J: Megaloblastic anaemia due to barbiturates. *Lancet* 2: 1079, 1956.
- ✓ 15. HOFFBRAND, A.V., NECHELES, T.F.: Mechanism of Folate Deficiency in Patients Receiving Phenytoin. *Lancet* 2: 528-532.
- ✓ 16. HOWKINS, C.F., MEYNELL, M.J.: Macrocytosis and megaloblastic anaemia in epileptics on anticonvulsant drugs *The Quarterly Journal of Medicine*. 25: 567, 1956.
- ✓ 17. HOULIHAN, C.M., SCOTT, J.M., BOYLE, P.H. & WEIR, D.G. (1972) The effect of phenytoin on the absorption of synthetic folic acid polyglutamate. *Gut*, 13, 189-190.
- ✓ 18. KIORBO, E., PLUM C.M.: Megaloblastic Anaemia developing during Treatment of Epilepsy. *Acta Medica Scandinavica (Suppl)* 445: 349, 1966
- ✓ 19. KLIPSTEIN, F.A.: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 23: 68, 1964
- ✓ 20. KRUMDIECK, C.L. & BAUGH, C.M.: The solid-phase synthesis of polyglutamates of folic acid. *Biochemistry* 8, 1568-1572.
21. LILLEYMAN, J.S., HANN I.M. Paediatric Haematology, London: Churchill Livingstone, 1992.
- not
submitted
proceeds

- ✓ 22. LORENZI, T.: Anemias Megaloblásticas. In: _____. Manual de Hematologia. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda. 1992, caps. 2 e 3.
- ✓ 23. MEYNELL, M.J.: Megaloblastic anaemia in anticonvulsant therapy. *Lancet* 1966, 1, 487.
- ✓ 24. MAXWELL, J.H. et al: Folate Deficiency after Anticonvulsant Drugs: An Effect of Hepatic Enzyme Induction? *British Medical Journal*, 1:297, 1972
- ✓ 25. MATOTH, Y. et al: Studies on folic acid in infancy. *Pediatrics* 33:507, 694, 1964.
- ✓ 26. PERRY, J. & CHANARIN, I.: Observation on folate absorption with particular reference to folate poliglutamate and possible inhibitors to its absorption. *Gut*, 13, 544-550.
- ✓ 27. ROSENBERG, I.H.: Impairment of Intestinal Deconjugation of Dietary Folate. *Lancet* 2:530-532.
- ✓ 28. ROSE, M., JOHNSON J.: Reinterpretation of the haematological effects of anticonvulsant treatment. *Lancet* 1:1349, 1978.
- ✓ 29. REYNOLD, E.H.: Mental effect of anticonvulsant and folic acid metabolism. *Brain* 91, 197, 1968.
- ✓ 30. REYNOLDS, E.H.: Anticonvulsant Therapy, Megaloblastic Haemopoiesis and Folic Acid Metabolism. *The Quarterly Journal of Medicine* 35:521, 1966
- ✓ 31. SPARBERG M: Diagnostically confusing complications of Diphenylhydantoin therapy. *Ann Intern Med.* 59: 914, 1963.
- ✓ 32. TEASDALE P.R., PEARCE J.: Comparative and serial assays of folate metabolism in anticonvulsant-treated epileptics. *Journal of Clinical Pathology* 25:721, 1972.

- 1) Apresentação - Boa
- 2) Português - Bom. Entretanto tem frases que são formas de apresentações faladas e não escritas. E alguns termos devem ser revistos: paciente anemiado ou anêmico?
- 3) Conteúdo Científico - bom; prático, visam do clínico de rotina. Realmente, o tamanho da amostra pode não assegurar a conclusão, mas estimula a busca da verdade e suas repercussões no mecanismo das alterações hematológicas destes pacientes.
- 4) É a Referência nº 21? Não encontrei ^{texto} up
- 5) Parabéns pelo 1º trabalho científico. Valem! Pensar em publicar!

Nota - 9,5 (nove e cinco)

- Por que não comparar com as populações não expostas ao fator ambiental? E sobre o método de outros estudos?

9,0 (nove) *[assinatura]*

[assinatura]
3/3/94