

Farmacoterapia da Epilepsia em Pediatria

Mafalda Filipa Pacheco Faustino

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

Farmacoterapia da Epilepsia em Pediatria

Mafalda Filipa Pacheco Faustino

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sobre a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

Declaração de Autoria de Trabalho

Farmacoterapia da Epilepsia em Pediatria

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

(Mafalda Filipa Pacheco Faustino)

Copyright® Mafalda Filipa Pacheco Faustino

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

E com o término da escrita da minha Dissertação fico a pouco de concluir esta grande etapa da minha vida. Um sonho que tornar-se-á realidade... foram cinco anos de muita aprendizagem, muita dedicação, emoções à flor da pele, desafios e medos ultrapassados, que me tornaram numa pessoa totalmente diferente de quando cá cheguei. Na memória guardo com carinho as lembranças de tudo o que por cá foi vivido e que me irão acompanhar no resto desta aventura a que chamamos de vida. Nem sempre foi fácil, e vou estar eternamente grata a todas as pessoas que permaneceram do meu lado, sem nunca me deixarem desistir.

Ao **professor Doutor Jaime Conceição**, orientador da minha Dissertação, por se mostrar inteiramente disponível para me ajudar, sempre com sugestões e contributos fundamentais, pela paciência incansável comigo e pelo incentivo constante desde o início.

A todo o **corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, por todos os anos darem o melhor de si, para que saíamos daqui com todo o conhecimento e ferramentas necessárias a fim de sermos excelentes profissionais.

A toda a minha **família**, aos meus **pais**, à minha **irmã Bruna** e aos meus **avós**. Sou grata por todo o amor e carinho que me dão e por estarem sempre prontos para me ajudar. Sem esquecer o membro mais pequeno e velhote da família, a nossa patuda, a **Minnie**, que nos acompanha nesta viagem há 13 anos, e que tanta felicidade me dá. Serei sempre a vossa “dadinha” rabugenta com pêlo na venta.

Ao **Leandro**, por toda a paciência, compreensão e companheirismo que tem comigo todos os dias. Sou grata por te ter na minha vida, e tenho muito orgulho nas nossas conquistas.

Às minhas amigas de todas as horas durante estes cinco anos, **Filipa, Margarida, Rita e Mariana**. Às minhas amigas de sempre, **Rita, Ana e Érica** por permanecerem na minha vida até sermos velhinhas. E à **Patrícia** e à **Marília** que foram um apoio fulcral nesta última fase. Sou grata por terem feito parte deste caminho comigo e vou levar-vos para sempre no meu coração.

E por fim, a todos, os que mesmo não estando aqui mencionados fizeram parte deste caminho, um grande obrigada!

RESUMO

A epilepsia é uma doença do foro neurológico que afeta 0,5% a 1% da população mundial, sendo que 60% dos casos de epilepsia ocorrem durante a infância. Representa uma das principais causas de doença crónica na idade pediátrica, é caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas e por ter um grande impacto nas crianças e adolescentes pelas suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Mais de metade das crianças, cerca de 65%, quando diagnosticadas precocemente conseguem controlar as crises epiléticas com fármacos antiepiléticos, ainda que, por vezes, seja necessário recorrer a outro tipo de fármacos e tratamentos não farmacológicos, de acordo com as necessidades individuais.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta Dissertação foram os seguintes: i) descrever os vários tipos de crises epiléticas e síndromes epiléticas em pediatria; ii) mencionar os algoritmos de tratamento, tendo em conta os fármacos introduzidos recentemente na terapêutica; iii) referir os tratamentos alternativos, medidas não farmacológicas e novas abordagens terapêuticas; e iv) fazer referência ao papel do farmacêutico no âmbito da epilepsia em pediatria. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se os artigos científicos e *guidelines*.

Concluiu-se que o tratamento da epilepsia na pediatria é baseado na terapêutica farmacológica, com recurso predominante aos fármacos antiepiléticos, contudo, não são os únicos utilizados. Em determinadas situações, as benzodiazepinas, os corticosteroides e os canabinoides são exemplos de outras classes farmacológicas também utilizadas. Além disso, tratamentos alternativos, medidas não farmacológicas e avanços tecnológicos também têm sido fulcrais no tratamento e gestão da epilepsia em pediatria. Por fim, salienta-se que é necessário haver uma monitorização terapêutica mais rigorosa e cuidada por parte dos profissionais de saúde, inclusive do farmacêutico, a fim de melhorar os resultados farmacológicos.

Palavras-chave: Epilepsia; Pediatria; Terapêutica Farmacológica; Antiepiléticos; Farmacêutico.

ABSTRACT

Epilepsy is a neurological disease that affects 0.5% to 1% of the world's population, with 60% of epilepsy cases occurring during childhood. It represents one of the main causes of chronic disease in paediatrics, is characterized by a long-lasting predisposition to generate epileptic seizures and has a major impact on children and adolescents due to its neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences. More than half of children, around 65%, when diagnosed early can control epileptic seizures with antiepileptic drugs, although sometimes it is necessary to resort to other types of drugs and non-pharmacological treatments, according to individual needs.

Based on the previous considerations, the main objectives of this Dissertation were the following: i) to describe the various types of epileptic seizures and epileptic syndromes in paediatrics; ii) to mention treatment algorithms, taking into account drugs recently introduced into therapy; iii) to refer the alternative treatments, non-pharmacological measures and new therapeutic approaches; and iv) to highlight the role of the pharmacist in the context of epilepsy in paediatrics. Regarding the methodology, a documentary analysis of various bibliographic sources was performed, giving priority to scientific articles and guidelines.

It was concluded that the treatment of epilepsy in paediatrics is based on pharmacological therapy, with predominant use of antiepileptic drugs, however, they are not the only ones used. In certain situations, benzodiazepines, corticosteroids, and cannabinoids are examples of other pharmacological classes also used. Additionally, alternative treatments, non-pharmacological measures and technological advances have also been central to the treatment and management of epilepsy in paediatrics. Finally, it is important to highlight that there needs to be more rigorous and careful therapeutic monitoring by health professionals, including pharmacists, to improve pharmacological results.

Keywords: Epilepsy; Paediatrics; Pharmacological Therapy; Antiepileptics; Pharmacist.

Índice

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	v
ÍNDICE.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE QUADROS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
2. EPILEPSIA EM PEDIATRIA.....	3
2.1. Enquadramento histórico	3
2.2. Prevalência e incidência.....	5
2.3. Definição e classificação	6
2.4. Etiologia e fisiopatologia	11
2.5. Sinais e sintomas	13
2.6. Diagnóstico	15
2.7. Comorbilidades associadas	18
3. FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA EM PEDIATRIA.....	20
3.1. Algoritmo de tratamento	24
3.2. Principais fármacos antiepiléticos	40
3.2.1. Ácido valpróico / Valproato de sódio.....	44
3.2.2. Levetiracetam	48
3.2.3. Lamotrigina	50
3.2.4. Topiramato	53
3.2.5. Vigabatrina.....	55
3.3. Outros fármacos	57
3.3.1. Outros antiepiléticos	57
3.3.1.1. Fenitoína	57
3.3.1.2. Carbamazepina	58
3.3.1.3. Etossuximida	59
3.3.2. Barbitúricos.....	60

3.3.2.1. Fenobarbital.....	61
3.3.2.2. Primidona.....	62
3.3.3. Corticotropina.....	63
3.3.3.1. Corticosteroides.....	63
3.3.3.2. ACTH.....	64
3.3.4. Benzodiazepinas.....	65
3.3.5. Imunoterapia.....	68
3.3.5.1. Corticosteroides / Imunoglobulina intravenosa.....	68
3.3.5.2. Rituximab / Ciclofosfamida.....	69
3.3.5.3. Anacinra / Tocilizumab.....	69
3.4. Fármacos recentes.....	70
3.4.1. Canabinoides.....	71
3.4.1.1. Canabidiol (Epidyolex®).....	72
3.4.2. Cenobamato.....	73
3.4.3. Fenfluramina.....	74
3.4.4. Ganaxolona.....	75
3.5. Novas abordagens terapêuticas.....	76
3.5.1. Administração intracerebroventricular.....	76
4. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS.....	78
4.1. Dieta cetogénica.....	78
4.2. Cirurgia ressetiva da epilepsia.....	79
4.3. Estimulação do nervo vago.....	80
4.4. Cirurgia de estimulação cerebral.....	82
5. MONITORIZAÇÃO DA EPILEPSIA.....	82
5.1. Monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos.....	83
5.2. Monitorização de tecnologias digitais de saúde.....	85
6. PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	87
7. CONCLUSÃO.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	93
ANEXOS.....	111

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.2.1. As dez classes terapêuticas mais prescritas em pediatria. Adaptado de (22).....	6
Figura 2.3.1. Classificação dos vários tipos de epilepsia. Adaptado de (25).....	7
Figura 3.1. Comparação dos prazos para o desenvolvimento da formulação de doses para adultos e pediátricos. Adaptado de (63).....	21
Figura 3.1.1. Algoritmo de tratamento geral da epilepsia. Adaptado de (14).....	27
Figura 3.2.1. Principais fármacos antiepiléticos / anticonvulsivantes. Adaptado de (49).....	41
Figura 3.2.2. Mecanismos de ação de alguns fármacos antiepiléticos. Adaptado de (39).....	43
Figura 3.2.1.1. Estrutura química do ácido valpróico / valproato de sódio (C ₈ H ₁₆ O ₂). Adaptado de (107).....	44
Figura 3.2.2.1. Estrutura química do levetiracetam (C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂). Adaptado de (112).....	48
Figura 3.2.2.2. Rotulagem e cartonagem da solução oral de levetiracetam otimizada com código de cores e grafismo explicativo, para minimizar o risco de sobredosagem acidental, sobretudo em crianças, por uso de seringa errada ou erro de medicação. Adaptado de (115).....	50
Figura 3.2.3.1. Estrutura química da lamotrigina (C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₅). Adaptado de (116).....	50
Figura 3.2.4.1. Estrutura química da topiramato (C ₁₂ H ₂₁ NO ₈ S). Adaptado de (119).....	53
Figura 3.2.5.1. Estrutura química da vigabatrina (C ₆ H ₁₁ NO ₂). Adaptado de (121).....	55
Figura 3.3.4.1. Diagrama esquemático do canal de ião cloreto-GABA-benzodiazepínico. Adaptado de (14).....	66
Figura 3.4.1.1.1. Estrutura química do canabidiol (C ₂₁ H ₃₀ O ₂). Adaptado de (151).....	72

Figura 3.4.2.1. Estrutura química do cenobamato ($C_{10}H_{10}ClN_5O_2$). Adaptado de (154).....	73
Figura 3.4.3.1. Estrutura química da fenfluramina ($C_{12}H_{16}F_3N$). Adaptado de (156).....	74
Figura 3.4.4.1. Estrutura química da ganaxolona ($C_{22}H_{36}O_2$). Adaptado de (159).....	75
Figura 5.1.1. Etapas desde a prescrição de um antiepilético até à utilização adequada e à monitorização das concentrações séricas, tendo em conta as características específicas do paciente, como a adesão, a variabilidade farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética. Adaptado de (74).....	85

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 2.3.1. Exemplos de síndromes epiléticas de carácter pediátrico. Adaptado de (32).....	10
Quadro 2.4.1. Etiologia das síndromes epiléticas em pediatria. Adaptado de (39, 40).....	12
Quadro 3.1.1. Algoritmo de tratamento da síndrome de Dravet.....	29
Quadro 3.1.2. Algoritmo de tratamento da síndrome de West.....	31
Quadro 3.1.3. Algoritmo de tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut.....	33
Quadro 3.1.4. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais.....	35
Quadro 3.1.5. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia com crises mioclónicas-atónicas.....	37
Quadro 3.1.6. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia relacionada com a infeção febril.....	39
Quadro 3.2.1.1. Interações farmacológicas do valproato de sódio. Adaptado de (108, 110).....	47
Quadro 3.2.3.1. Interações farmacológicas da lamotrigina. Adaptado de (117).....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica ou corticotropina

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMPA – Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

BHE – Barreira hematoencefálica

CDKL5 – Ciclina dependente de quinase do tipo 5

CHMP – Comité dos Medicamentos de Uso Humano

CRH – Hormona libertadora da ACTH

ECG – Eletrocardiograma

EDQM – Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde

EED – Encefalopatia epilética e do desenvolvimento

EEG – Eletroencefalograma

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos

FIRES – Síndrome da epilepsia relacionada com a infeção febril

GABA – Ácido gama-aminobutírico

ICV – Intracerebroventricular

IgIV – Imunoglobulinas intravenosas

ILAE – Liga Internacional Contra a Epilepsia

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

INFOMED – Base de dados de medicamentos de uso humano em Portugal

LPCE – Liga Portuguesa contra a Epilepsia

NICE – Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados

NORSE – Estado epilético refratário de início recente

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIP – Plano(s) de Investigação Pediátrica

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RRE – Mesa Redonda de Investigação sobre a Epilepsia

SNC – Sistema Nervoso Central

STEP – Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria

SUDEP – Morte súbita inesperada em epilepsia

TDAAH – Transtorno de défice de atenção e hiperatividade

UE – União Europeia

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cujas origens remontam para a antiguidade. Antes do conhecimento aprofundado do sistema nervoso central (SNC), as convulsões eram associadas ao mistério e tratadas com possessões demoníacas, levando os pacientes com esta patologia a ser temidos e isolados. Esta discriminação perdurou até meados do século XX e, apesar de todos os avanços da sociedade, ainda existem lacunas significativas na prestação de cuidados de saúde para a epilepsia em todo o mundo (1, 2).

Atualmente, caracteriza-se a epilepsia como uma disfunção neurológica crónica caracterizada por uma predisposição para convulsões recorrentes, levando a consequências neurobiológicas, cognitivas, sociais e económicas (1). O objetivo do tratamento da epilepsia é conseguir alcançar o controlo das crises epiléticas através da utilização de fármacos antiepiléticos, no entanto, estes têm sido principalmente estudados em ensaios clínicos direcionados para os adultos. A falta de normas e ensaios clínicos na população pediátrica leva ao uso *off-label* de antiepiléticos (3, 4).

As agências regulamentares, nomeadamente a Agência Europeia de Medicamentos (EMA; *European Medicines Agency*), desempenham um papel relevante na área da pediatria. Um dos comités científicos da EMA diz respeito ao comité pediátrico cujo objetivo é fornecer pareceres científicos objetivos sobre planos de investigação pediátrica (PIP) (5). Por sua vez, a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM; *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*) detém várias funções, sendo que uma delas é o Formulário Pediátrico Europeu cujo objetivo é fornecer aos médicos e farmacêuticos uma compilação de formulações apropriadas, de fácil e acesso gratuito em toda a Europa (6).

Os objetivos principais desta Dissertação foram os seguintes: i) descrever os vários tipos de crises epiléticas e síndromes epiléticas em pediatria; ii) mencionar os algoritmos de tratamento, tendo em conta os fármacos introduzidos recentemente na terapêutica; iii) referir os tratamentos alternativos, medidas não farmacológicas e novas abordagens terapêuticas; e iv) fazer referência ao papel do farmacêutico no âmbito da epilepsia em pediatria.

Para isso, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica da literatura disponível, proveniente, das autoridades regulamentares nacionais e internacionais do medicamento, de bases de dados (como por exemplo, *Pubmed*, *Wiley Online Library*, *ClinicalTrials* e *DynaMed*), e de *guidelines* (normas orientadoras) da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE; *International League Against Epilepsy*), Organização Mundial da Saúde (OMS), Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido (NICE; *National Institute for Health and Care Excellence*) e Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), num período compreendido entre 15 setembro de 2022 e 15 julho de 2023.

2. EPILEPSIA EM PEDIATRIA

2.1. Enquadramento histórico

A epilepsia é uma doença historicamente associada a espíritos malignos e mistérios, que exigiam tratamentos mágico-religiosos e remédios espirituais (2).

Durante a época de Hipócrates (460 a.C.–377 a.C.) a epilepsia foi pela primeira vez vista como uma doença-médica e não derivada de causas sobrenaturais. Desde então têm sido inúmeras as definições de epilepsia. A terminologia e a classificação das convulsões já vêm desde 2500 a.C. Consoante o avanço do conhecimento científico na área da epilepsia, as terminologias e classificações têm sofrido diversas alterações ao longo do tempo. No final do século XIX e início do século XX foi inventado o eletroencefalograma (EEG), que permitiu um conhecimento mais aprofundado sobre a epilepsia e, conseqüentemente, um diagnóstico e tratamento mais precisos (7).

John Hughlings Jackson (1835–1911) foi um neurologista britânico amplamente reconhecido como um dos fundadores da epileptologia moderna. Este investigador foi o primeiro a propor que a epilepsia era uma condição causada por uma atividade elétrica anormal no cérebro, defendendo a observação clínica cuidadosa como uma ferramenta útil para entender a doença e enfatizando a importância de estudar os pacientes individualmente, assim como as suas histórias clínicas (8, 9).

Em 1997, a ILAE e a OMS tiveram como objetivo principal a consciencialização política e pública sobre a epilepsia, com o objetivo de reduzir o estigma social e melhorar o tratamento das pessoas com epilepsia (2). A ILAE foi fundada em 1909, cuja função foi, e é melhorar a vida das pessoas com epilepsia através da publicação de normas orientadoras (10).

O termo “epilepsia” é derivado da palavra grega *epilambanein* que significa “ser apreendido”, visto que outrora as pessoas com a patologia eram consideradas impuras e más, criando estigmas sociais, que ainda perduram nos dias de hoje. Segundo a *Epilepsy Foundation of America*, os pais com filhos com diagnóstico de epilepsia, sentiam inúmeras dificuldades, nomeadamente encontrar médicos especialistas, dificuldades financeiras derivadas dos cuidados médicos necessários e falta de oportunidades para

os seus filhos devido aos seus comportamentos desafiantes. Na infância, as crianças com epilepsia demonstram sinais de problemas sociais devido à exclusão do meio envolvente. O conhecimento social e a perceção sobre a epilepsia têm uma correlação direta com o sucesso do tratamento da epilepsia. Assim, vários estudos comprovam que a compreensão da família sobre esta doença após o diagnóstico à criança, resultam em sintomas menos depressivos e num melhor sucesso terapêutico com fármacos antiepiléticos (2).

Com o intuito de promover a consciencialização da epilepsia no mundo, foi criado em 2008 por Cassidy Megan (uma criança de 9 anos na altura) com o apoio da Associação de Epilepsia da Nova Escócia, o Dia Internacional da Epilepsia, a 14 de fevereiro. Este dia centra-se no estigma que as pessoas que vivem com epilepsia padecem e enfrentam em todo o mundo. Portanto, neste dia procura-se desmitificar alguns mitos mais conhecidos sobre a doença, nomeadamente ideias erradas como “é uma doença contagiosa”, “é uma doença mental” e “os epiléticos não podem ter uma vida normal”, de forma a promover o conhecimento sobre esta condição (11). Com a pandemia de COVID-19 surgiram novos adventos sociais no mundo laboral e o Serviço Nacional de Saúde em várias situações de rutura, sendo isto exemplos de situações que voltaram a colocar na ribalta os problemas relacionados com a epilepsia. A educação da sociedade acerca deste tema é de grande importância para ultrapassar o estigma social associado (12).

Relativamente ao tratamento farmacológico da epilepsia, esta apenas começou a ganhar força no final do século XIX, sendo que o brometo foi o primeiro fármaco antiepilético. Posteriormente, em 1912, Alfredo Hauptmann (1881 – 1948) descobriu as propriedades anticonvulsivantes do fenobarbital, sendo o primeiro agente orgânico sintético com atividade antiepilética a ser utilizado, e o fármaco com mais prescrições para a epilepsia em todo o mundo. Todavia, a sua indicação terapêutica era limitada a convulsões generalizadas tónico-clónicas e, em menor grau, a convulsões focais. Seguidamente, descobriram-se a difenil-hidantoína, também conhecida como fenitoína (2).

O desenvolvimento de antiepiléticos aumentou exponencialmente nos últimos 30 anos, levando a mais de vinte e cinco fármacos a serem registados, incluindo

etossuximida, carbamazepina, ácido valpróico, várias benzodiazepinas, entre muitos outros. As estruturas químicas da maioria dos antiepiléticos introduzidos antes de 1965 estavam intimamente relacionados com o fenobarbital, incluindo hidantoínas e as succinimidas. Entre 1965 e 1990, surgiram as estruturas quimicamente distintas das benzodiazepinas, um iminostilbeno (carbamazepina), e um ácido carboxílico de cadeia ramificada (ácido valpróico), seguido nos anos 90 por uma feniltiazina (lamotrigina), um análogo cíclico de GABA (gabapentina), um monossacarídeo sulfamatado (topiramato), um derivado do ácido nipecótico (tiagabina), e um derivado da pirrolidina (levetiracetam) (2, 8, 13).

2.2. Prevalência e incidência

A epilepsia é considerada uma das doenças mais comuns. Mundialmente, é considerada o terceiro distúrbio neurológico mais frequente, logo atrás do acidente vascular cerebral e a doença de Alzheimer (14).

De acordo com a OMS, mais de 50 milhões de pessoas padecem de epilepsia em todo o mundo, com uma prevalência de 6,38 casos por cada 1000 e uma incidência de 67,8 casos por cada 100000 pessoas-ano. Estimam-se cerca de 125000 mortes por ano relacionadas com esta condição, e a prevalência de epilepsia é mais elevada nos países de baixos e médios rendimentos, chegando em algumas zonas a alcançar 10% da população (1, 15, 16).

A epilepsia afeta 0,5% a 1% da população pediátrica, mais de 300000 crianças com menos de 15 anos, e mais de 90000 jovens têm convulsões que não são corretamente tratadas (17, 18). A incidência da epilepsia é mais elevada nas crianças do que nos adultos, assim como as epilepsias infantis são mais variadas do que nos adultos (19, 20). Os espasmos epiléticos são o maior subgrupo individual e, nos primeiros 2 anos de vida, as convulsões febris são as convulsões mais comuns (21).

Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), em 2021 em Portugal continental, os fármacos antiepiléticos estão no top 10 dos medicamentos mais prescritos em pediatria (**Figura 2.2.1**) (22).

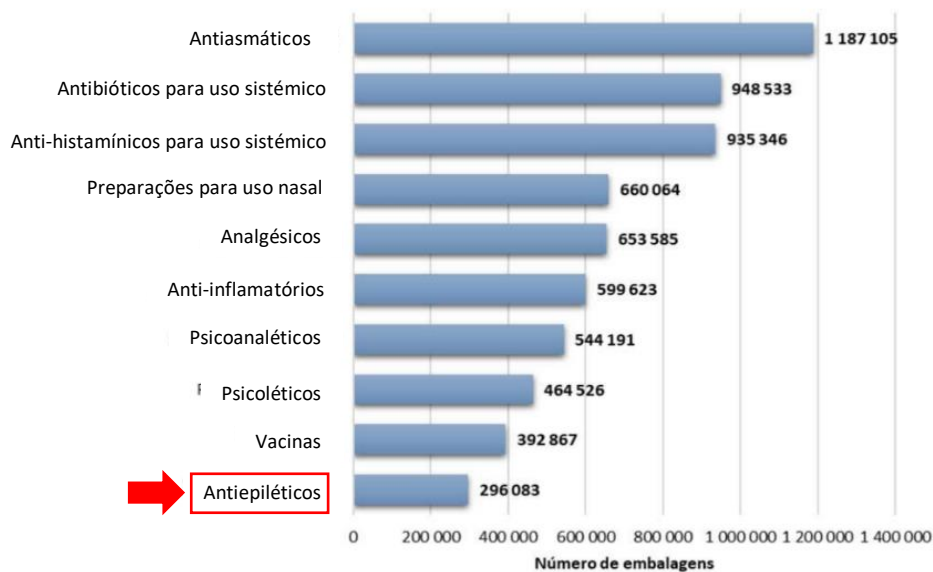


Figura 2.2.1. As dez classes terapêuticas mais prescritas em pediatria. Adaptado de (22).

Estima-se que em Portugal a epilepsia afete cerca de 50 mil pessoas (23). No entanto, atualmente, com o apoio da Angelini Pharma e com coordenação técnica da IQVIA, a LPCE está a promover um estudo epidemiológico para determinar a prevalência da epilepsia em Portugal (24).

2.3. Definição e classificação

Segundo a ILAE, a epilepsia é uma “disfunção neurológica caracterizada pela ocorrência de crises convulsivas recorrentes, súbitas e imprevisíveis como resposta a uma perda de equilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias no SNC” (25). Enquanto a crise epilética é um “episódio transitório, repentino e intermitente em resultado de uma atividade elétrica excessiva e sincronizada, localizada numa determinada zona do córtex cerebral”, como tal considera-se uma manifestação clínica da epilepsia (14, 25). Já o termo convulsão, significa em latim “tomar posse de”, referindo-se a uma alteração transitória do comportamento devido à desordem de neurónios cerebrais. No entanto, quem sofre convulsões não tem necessariamente epilepsia, pois as convulsões são apenas uma das muitas manifestações da doença, e é

um sintoma que pode estar presente em outras situações de saúde como a hipoglicemia ou até mesmo problemas cardiovasculares (8, 24).

A epilepsia não é uma condição patológica única, ou seja, compreende um amplo grupo de doenças/distúrbios com inúmeras etiologias e apresentações eletroclínicas, englobando diferentes tipos de crises ou síndromes. Existem diversos tipos de classificação, todavia, a da ILAE é considerada a principal no que diz respeito à classificação de crises e síndromes epiléticas, sendo que a mais atualizada é a Classificação da Epilepsia pela ILAE de 2017 (**Figura 2.3.1**), que inclui 3 níveis de diagnóstico (25): i) tipo de crise epilética; ii) tipo de epilepsias; e iii) tipo de síndrome. A etiologia e as comorbilidades devem ser consideradas em cada nível (26).

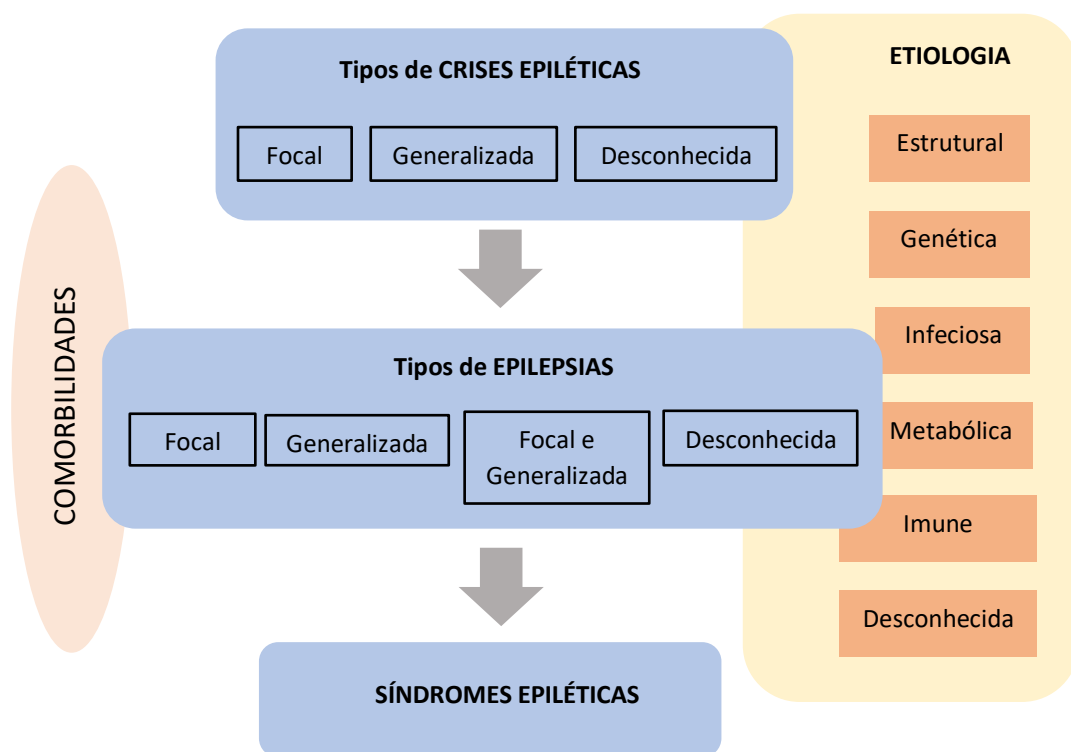


Figura 2.3.1. Estrutura para a classificação dos vários tipos de epilepsia. Adaptado de (25).

As crises epiléticas são alvo de uma classificação que é particularmente relevante para a escolha da terapêutica farmacológica. Esta classificação divide-se em três grupos distintos (25):

- **Focais** – Envolvem apenas uma parte do cérebro.
 - Parciais Simples: o paciente não perde a consciência ou a percepção; e podem ocorrer em qualquer idade;
 - Parciais Complexas: provocam alterações sensoriais complexas e distorção mental; ocorre alteração da consciência; e podem ocorrer em qualquer idade.
- **Generalizadas** – Podem iniciar localmente e avançar pela totalidade de ambos os hemisférios cerebrais e podem ser convulsivas ou não convulsivas.
 - Tónico-Clónicas: perda da consciência, seguida das fases tónicas (de contração contínua) e clónica (de contração e relaxamentos rápidos);
 - Ausências: perda breve, abrupta e autolimitante da consciência; iniciam-se em pacientes com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos e perduram até à puberdade ou mais; o paciente permanece com o olhar fixo e pisca rapidamente os olhos, o que dura de 3 a 5 segundos;
 - Mioclónicas: episódios curtos de contração muscular dos membros que podem ocorrer por vários minutos; acontecem após o despertar e em qualquer idade, mas em geral iniciam-se na puberdade ou no adulto jovem;
 - Clónicas: episódios curtos de contração muscular (semelhantes às crises mioclónicas); e a consciência está mais comprometida nas crises clónicas em comparação com as mioclónicas;
 - Tónicas: aumento do tónus nos músculos extensores e, em geral, duram menos de 60 segundos;
 - Atónicas: designadas de “ataques de queda” que se caracterizam pela perda subita de tónus muscular.
- **Desconhecidas.**

A classificação das epilepsias é um instrumento clínico central na avaliação de um indivíduo, melhorando o diagnóstico. Para além disso, é crucial para a investigação em epilepsia, para o desenvolvimento de terapias antiepiléticas e para a facilitação da comunicação entre os profissionais de saúde em todo o mundo (25).

Recentemente, a ILAE classificou e redefiniu as síndromes epiléticas com o intuito de facilitar e orientar a avaliação clínica destas patologias em pediatria, e por sua vez levar a uma gestão mais adequada da doença. Assim, segundo a ILAE, as síndromes epiléticas são definidas como “um conjunto de características clínicas e do EEG, muitas vezes suportadas por etiologias específicas (estruturais, genéticas, metabólicas, imunológicas e infecciosas)” (25). No entanto, é importante notar que uma síndrome epilética nem sempre tem uma correlação etiológica específica, mas pode ter implicações na orientação terapêutica. Exemplos disso são a epilepsia de ausências da infância, a síndrome de West e a síndrome de Dravet (25).

Presentemente, as síndromes epiléticas estão agrupadas de acordo com a idade de início da patologia. Para a população pediátrica existem as síndromes com início (26): nos recém-nascidos e lactentes (até 2 anos de idade) (27); na infância (28); e idiopático (isto é, pode começar em idades variadas, tanto em pacientes pediátricos, como adultos ou idosos) (29, 30).

No **Quadro 2.3.1.** estão representadas algumas síndromes epiléticas de caráter pediátrico (32). No **Anexo I** apresenta-se uma lista com todas as síndromes epiléticas definidas pela ILAE.

De referir que a ILAE também desenvolveu uma nova classificação para as convulsões no período neonatal, em concordância com as classificações de 2017, enfatizando o papel do EEG no diagnóstico. Evidencia-se que as convulsões são a emergência neurológica mais comum no período neonatal (31).

Quadro 2.3.1. Exemplos de síndromes epiléticas de carácter pediátrico. Adaptado de (32).

SÍNDROMES EPILÉTICAS			
	Recém-nascidos e lactentes	Infância	Idiopático
FOCAL	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia Autolimitada Neonatal Familiar - Epilepsia Autolimitada do Lactente Familiar - Epilepsia Autolimitada do período Neonatal e do Lactente 	<p>Epilepsias focais autolimitadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia Autolimitada com Pontas Centro-Temporais (Epilepsia Rolândica Benigna) - Epilepsia Autolimitada com Crises Autonómicas - Epilepsia Occipital Visual da Infância 	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia Familiar Temporal Mesial - Epilepsia Hipermotora relacionada com o Sono - Epilepsia Focal Familiar com Focos Variáveis - Epilepsia com Manifestações Auditivas
FOCAL / GENERALIZADA	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia Genética com Crises Febris Plus (GEFS+) 	-----	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia com Crises Induzidas pela Leitura
GENERALIZADA	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia Mioclónica do Lactente 	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia com Ausências Mioclónicas - Epilepsia com Mioclonias Palpebrais (Síndrome de Jeavons) 	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia com Ausências da Infância - Epilepsia com Ausência Juvenil - Epilepsia Mioclónica Juvenil - Epilepsia com Crises Tónico-Clónicas Generalizadas
Síndromes com Encefalopatia Epilética e do Desenvolvimento (EED)	<ul style="list-style-type: none"> - EED Precoce do Lactente - Epilepsia do Lactente com Crises Focais Migratórias - Síndrome de Espasmos Epiléticos infantis (Síndrome de West) - Síndrome de Dravet - EED etiologia-específica: <ul style="list-style-type: none"> • EED - Síndrome da Deficiência de GLUT1 • EED-CDKL5 • EED-KCNQ2 • Síndrome de Sturge-Weber 	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsia com Crises Mioclónicas - Atónicas (Síndrome de Doose) - Síndrome de Lennox-Gastaut - EED com Ponta-Onda Ativada pelo Sono - Síndrome da Epilepsia relacionada com a Infecção Febril (FIRES) 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Rasmussen - Epilepsias Mioclónicas Progressivas

2.4. Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da epilepsia é majoritariamente não identificável, e a gênese das crises epiléticas relaciona-se com a instabilidade elétrica das membranas celulares de um ou mais neurónios. Este excesso de excitabilidade pode propagar-se localmente originando as crises parciais, ou globalmente, originando as crises generalizadas (14, 33).

Segundo a ILAE, a epilepsia pode surgir devido a causas genéticas, estruturais, metabólicas, infecciosas, imunes e desconhecidas. Sendo que pode ser classificada em mais do que uma categoria etiológica (25).

As epilepsias focais representam 60% de todas as epilepsias, e a etiologia, geralmente, consiste em lesões do córtex, como por exemplo um tumor, desenvolvimento de malformações, ou até mesmo danos devido a traumatismos ou acidentes vasculares cerebrais. Em alternativa, a etiologia também pode ser genética. Por sua vez, as epilepsias generalizadas representam aproximadamente 40% de todas as epilepsias, sendo que a etiologia é comumente genética. A epilepsia generalizada mais comum é designada de epilepsia mioclónica juvenil, representando cerca de 10% das síndromes epiléticas no total (8). As síndromes da epilepsia generalizada genética tendem a aparecer na infância ou na adolescência e são caracterizadas por convulsões generalizadas, como a epilepsia mioclónica juvenil e a epilepsia com ausências da infância (34).

As crianças e os adolescentes são mais propensos a ter epilepsia de origem genética ou desconhecida (presentes à nascença ou aparecem durante a infância). Nas últimas décadas, decorreram grandes progressos na identificação de mecanismos fisiopatológicos de muitas epilepsias com etiologia genética e, atualmente, já existe uma ampla disponibilidade de testes genéticos que são usados com frequência na avaliação da patologia melhorando assim o diagnóstico (17, 35-38). No **Quadro 2.4.1**, apresenta-se a etiologia das síndromes epiléticas em pediatria, em particular a síndrome de Dravet e a síndrome Lennox-Gastaut (39, 40).

Quadro 2.4.1. Etiologia das síndromes epiléticas em pediatria. Adaptado de (39, 40).

SÍNDROMES EPILÉTICAS	ETIOLOGIA
Síndrome de Dravet	<p>Maioritariamente causada por variantes heterozigóticas de perda de função do gene SCN1A, resultando em níveis substancialmente diminuídos da proteína funcional correspondente, a subunidade α-1 do canal de sódio neuronal (NaV1) (39).</p> <p><u>Nota:</u> O NaV1 é um canal de sódio chave no SNC que é altamente expresso em muitos neurónios inibitórios GABAérgicos, e o comprometimento da sua produção leva à hiperexcitabilidade da rede neuronal.</p>
Síndrome Lennox-Gastaut	<p>Esta síndrome tem sido associada a várias mutações genéticas, lesões perinatais, infeções congénitas, tumores cerebrais/malformações e distúrbios genéticos, como o Complexo da Esclerose Tuberosa e a síndrome de West (40).</p>

Relativamente à fisiopatologia da epilepsia, esta é complexa e envolve múltiplos mecanismos, como alterações na excitabilidade neuronal. A epilepsia em pediatria é frequentemente associada a uma hiperexcitabilidade neuronal, que pode ser causada por uma variedade de fatores, incluindo alterações de fatores fisiológicos como, por exemplo, alterações no pH, eletrólitos, glicemia, e alterações ambientais, como a privação de sono, febre e o stress (14, 34).

Um funcionamento anormal da atividade sináptica (atividade sináptica inibitória reduzida e/ou atividade sináptica excitatória aumentada) pode resultar em crises epiléticas. Os neurotransmissores que medeiam a maior parte da transmissão sináptica no cérebro dos mamíferos são o ácido gama-aminobutírico (GABA) e o glutamato, sendo estes os principais neurotransmissores inibitório e excitatório, respetivamente (8). Assim, as crises epiléticas e a epilepsia, são consequências de um distúrbio elétrico abrupto de um grupo de neurónios no córtex cerebral, de modo repetitivo, rítmico e sincronizado, como consequência da atividade excessiva de neurotransmissores excitatórios e/ou redução da atividade de neurotransmissores inibitórios (34).

2.5. Sinais e sintomas

A epilepsia é uma condição complexa e manifesta-se de forma diferente de pessoa para pessoa. As crises epiléticas causam frequentemente diminuição transitória da consciência, deixando assim o indivíduo em risco de lesão corporal, provocando danos e, muitas vezes, interferindo com a educação e o emprego (8).

Os sinais e sintomas que caracterizam uma crise epilética são variáveis e têm muitas formas de se manifestar. A sua manifestação mais visível são as convulsões e, por isso, as mais conhecidas. No entanto, também existem por exemplo as crises não-motoras, comumente conhecidas como “ausências”, definidas como manifestações que são invisíveis ao olhar da maioria das pessoas e que os seus sintomas conseguem passar despercebidos, parecendo estar a “sonhar acordado”, porém, está a decorrer uma atividade elétrica anormal no cérebro (24).

Existem quatro tipos de epilepsia na origem das crises, como tal as manifestações clínicas são distintas entre elas, visto que afetam diferentes partes do cérebro. Por exemplo, na generalizada, em que todo o córtex cerebral está envolvido, ocorre de forma súbita, a pessoa perde a consciência e no final não tem memória do que aconteceu. Portanto, dependendo da parte do cérebro que estiver envolvida, haverá diferentes sintomas físicos. As crises epiléticas podem ter várias formas, nomeadamente: redução do equilíbrio, rigidez muscular, morder a língua, perda de consciência e ausências (24). Estas podem variar de intensidade e frequência, dependendo do tipo e da gravidade da condição patológica. Os sintomas da epilepsia em pediatria também podem variar de acordo com a idade e o estágio de desenvolvimento da criança, nomeadamente a maturidade do cérebro (41).

As síndromes de epilepsia afetam bebés e crianças, e caracterizam-se por uma variedade de convulsões e outros sintomas. Estas podem incluir alterações comportamentais, motoras, sensoriais e cognitivas. Nas alterações comportamentais, a criança pode apresentar mudanças de comportamento, tais como diminuição da atenção e aumento da agressividade, sonolência, irritabilidade, confusão, medo ou ansiedade. Nas alterações motoras, a criança pode apresentar contrações involuntárias, tremores, movimentos repetitivos e incomuns (por exemplo acenos de cabeça), rigidez

ou flacidez muscular. Nas alterações sensoriais, a criança pode apresentar perda de consciência e alucinações. Por fim, nas alterações cognitivas, a criança pode apresentar dificuldade em se concentrar, diminuição da memória e dificuldades de linguagem ou de aprendizagem (42).

Em alguns casos, a condição epilética leva a perturbações do desenvolvimento cognitivo e/ou declínio cognitivo, denominando-se geralmente de encefalopatias epiléticas, e incluem doenças como espasmos infantis e síndrome de Lennox-Gastaut (34).

Existem também algumas complicações graves da epilepsia que podem ocorrer em crianças, nomeadamente o estado de mal convulsivo epilético pediátrico. Esta é uma emergência médica e consiste numa convulsão prolongada ou uma série de convulsões sem recuperação da consciência entre elas, como tal requer atenção imediata para prevenir danos cerebrais e até mesmo a morte. No **Anexo II** apresenta-se um algoritmo de tratamento farmacológico relativo à cessação rápida da atividade convulsiva, no serviço de urgência, salientando que há síndromes epiléticas específicas que podem aumentar o risco de desenvolvimento do estado epilético em crianças, como a síndrome de Dravet, a síndrome de Lennox-Gastaut e a síndrome de West (43, 44).

O reconhecimento de convulsões na população pediátrica não é uma tarefa fácil. Muitas vezes, mesmo que uma criança tenha convulsões, pode não ser epilepsia, uma vez que febres altas e determinadas patologias podem gerar convulsões. Para além disso, as diferentes formas de manifestação das crises epiléticas também não são conhecidas em detalhe. É então necessário melhorar a qualidade da informação que chega ao público em geral, e também para os pais, professores e outros profissionais de saúde que cuidam das crianças (24, 45).

Posto isto, a epilepsia é uma doença heterogénea que não se limita a abranger convulsões, inclui múltiplos problemas neuropsiquiátricos, nomeadamente depressão, ansiedade, transtorno de défice de atenção e hiperatividade (TDAH), entre outros que afetam negativamente a qualidade de vida de uma criança (46). Os sintomas podem ir de ligeiros a graves e podem perdurar de segundos a minutos. De salientar que a dor de

cabeça, a fadiga, as náuseas, os vômitos ou até mesmo a perda do controle urinário podem ser outros sintomas das crianças com epilepsia (45).

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia não é igual para todas as pessoas. A epilepsia é diagnosticada quando (47): pelo menos duas crises epiléticas não provocadas/espontâneas ou reflexas ocorrem com mais de 24 horas de intervalo; há diagnóstico de uma síndrome epilética; e há uma crise não provocada e uma probabilidade de novas crises semelhantes, após duas crises espontâneas, no decurso dos 10 anos seguintes.

O mais importante para fazer o diagnóstico da epilepsia é ter uma história clínica detalhada do paciente e, se possível, um testemunho do episódio de convulsão acompanhado de filmagens da convulsão. Antes de se proceder à classificação da crise epilética, outros diagnósticos diferenciais devem ser descartados, nomeadamente a síncope convulsiva, parassónias, distúrbios do movimento, perturbações metabólicas, incluindo a hipoglicémia, que podem resultar em convulsões e outros eventos não epiléticos, como por exemplo as crises não epiléticas, que são episódios de alteração do comportamento, mas não são causados por uma alteração na atividade elétrica do cérebro, cujos sintomas são palpitações, suor, xerostomia e hiperventilação (entre 20 a 50% das pessoas deixam de ter crises não epiléticas psicogénicas assim que o diagnóstico é feito sem qualquer tratamento específico) (24). Posteriormente, deve haver um diagnóstico do tipo de crise epilética, tipo de epilepsia e da síndrome epilética. Quando o médico consegue reunir um conjunto de características clínicas, incluindo a idade de início, comorbilidades e anormalidades no EEG, é possível fazer um diagnóstico (25). A abordagem terapêutica deve ser sempre centrada no paciente, discutindo com os seus familiares e cuidadores os fatores mentais, físicos e sociais, identificando também os fatores de risco e como podem ser modificados (48).

Após a primeira crise epilética deve haver um encaminhamento urgente para uma consulta no prazo de duas semanas com o objetivo de avaliar o risco de uma segunda crise. Para crianças e jovens, a consulta deve ser preferencialmente com um pediatra com experiência em avaliação das primeiras crises epiléticas e diagnóstico de epilepsia. Salienta-se que as crianças que têm uma primeira convulsão afebril (convulsão sem febre) têm um risco acrescido de novas convulsões afebris, especialmente entre os 6 a 12 meses, em comparação com crianças com convulsão febril. Por sua vez, uma convulsão febril surge na criança previamente saudável, entre os 6 meses e os 5 anos de idade, quando há uma mudança subida da temperatura, estando relacionada com fatores genéticos associados a uma maturidade cerebral característica dos primeiros anos de vida, pois as crianças são mais sensíveis a temperaturas elevadas e é uma situação que tende a desaparecer com a idade (24).

As crianças que apresentam convulsões febris complicadas (convulsões febris que duram mais de 10 minutos ou convulsões febris associadas a outras características, nomeadamente a fraqueza de um dos lados do corpo) podem estar em maior risco de epilepsia (48).

Técnicas de neuroimagens, como ressonância magnética, tomografia por emissão de fótons podem identificar áreas de interesse (14). A ressonância magnética evidência a presença de lesões no córtex que frequentemente originam as epilepsias focais, sendo que para a população pediátrica deve-se assegurar que os exames de ressonância magnética são relatados por um radiologista com experiência em neurorradiologia pediátrica (8).

Os testes genéticos também contribuem para o diagnóstico da epilepsia, e deve-se considerar a sequenciação do genoma inteiro em pessoas com epilepsia cuja causa é desconhecida e quem (48): tem menos de 2 anos de idade quando a epilepsia começou; tem características clínicas sugestivas de uma síndrome de epilepsia genética específica como, por exemplo, a síndrome de Dravet; e tem características clínicas adicionais, tais como deficiência de aprendizagem, desordem do espectro do autismo, anomalia estrutural (por exemplo malformação congénita) e declínio cognitivo. Realça-se que o teste de anticorpos também é muito utilizado para o diagnóstico da epilepsia de início de vida em caso de suspeita de encefalite autoimune.

Os resultados de exames auxiliares, como o EEG e estudos de neuroimagem, têm como objetivo identificar a etiologia. E, apesar da utilização generalizada de técnicas avançadas de diagnóstico, como a ressonância magnética, a etiologia da epilepsia na maioria dos pacientes continua a ser pouco clara (25).

Em pacientes com diagnóstico pouco claro, deve-se considerar testes de sangue, ECG, ou outros testes de diagnóstico (49). Para além disso, com os avanços recentes da tecnologia, há evidências de que a sequenciação genética desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da epilepsia (50, 51).

O EEG e o vídeo-EEG apresentam grande importância no diagnóstico da epilepsia. O EEG consiste num exame que avalia a atividade elétrica do cérebro, regista a atividade cerebral e as descargas elétricas anormais que sugerem epilepsia, identificando ainda possíveis perturbações do desenvolvimento neurológico (52). Por seu turno, o vídeo-EEG acrescenta a captura simultânea de imagens em vídeo, como tal esta tecnologia permite fazer a monitorização das crises, avaliando o que acontece durante a sua ocorrência (24). Segundo um estudo publicado em 2021 na revista *Indian Journal of Pediatrics* (53), o vídeo EEG é uma ferramenta útil no diagnóstico de epilepsia em crianças, uma vez que permite uma melhor caracterização da atividade epilética e direciona ao tratamento adequado.

Diagnosticar a epilepsia pode ser complexo, como tal envolver um especialista pode ajudar a evitar erros, garantindo que o paciente recebe os cuidados adequados. Assim, deve-se considerar e encaminhar as crianças para os serviços especializados em epilepsia pediátrica sempre que (21, 48): têm menos de 3 anos; têm menos de 4 anos e têm crises mioclónicas; têm uma lesão estrutural unilateral; e apresentam deterioração do comportamento, fala e aprendizagem.

De acordo com várias evidências científicas, aumentar o conhecimento de professores e profissionais de saúde sobre a epilepsia melhora o diagnóstico na população pediátrica (1). Por exemplo, na Índia, um programa de três anos para determinar as lacunas no tratamento de epilepsia em crianças mostrou que a taxa de diagnóstico da epilepsia está abaixo da média, e isto é devido ao forte estigma associado a esta patologia na comunidade (54).

2.7. Comorbilidades associadas

Existe um risco de comorbilidades associado à epilepsia, incluindo dificuldades de aprendizagem, déficit cognitivo, distúrbios psiquiátricos, nomeadamente as perturbações do espectro do autismo, e risco de mortalidade como, por exemplo, na morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP; *Sudden unexpected death in epilepsy*) (25).

Segundo o NICE, existe uma maior prevalência de transtornos psicológicos em pessoas com epilepsia do que na população em geral, especialmente a depressão, ansiedade, demência e psicose. O reconhecimento da prevalência é importante para alertar os profissionais de saúde para comorbilidades frequentes e para a monitorização e planeamento da prestação de cuidados a pessoas com epilepsia. Os resultados de vários estudos destacam uma estreita ligação entre a epilepsia e todos os outros transtornos psicológicos supracitados em cima. A causa é multifatorial e trata-se de um tópico complexo (55, 56).

As crianças com epilepsia estão mais propícias a desenvolver problemas de atenção. A prevalência do TDAH em crianças com epilepsia pode ser entre 31 e 65%, dependendo da amostragem da população. O risco relativo de epilepsia em crianças com TDAH é o dobro quando comparado com aqueles sem TDAH (57, 58). Um estudo realizado num centro especializado em epilepsia pediátrica (n=98), com crianças com 6-13 anos de idade, demonstrou a forte relação entre o autismo, o TDAH, deficiência intelectual moderada a grave e paralisia cerebral, estando presentes em mais de dois terços das crianças estudadas (48). Ademais, uma revisão de comorbilidades neuro-comportamentais em crianças com atividade epilética (n=85) também revelou que a maioria tinha um distúrbio ao nível do neuro-desenvolvimento (isto é, deficiência intelectual: 40%, autismo: 21% e TDAH: 33%). Realça-se que o TDAH na epilepsia infantil está associado ao sexo masculino, idade mais jovem, primeira idade de início precoce, alta frequência de crises epiléticas e tratamento com múltiplos fármacos antiepiléticos. Assim sendo, os especialistas e outros profissionais de saúde devem colaborar para otimizar o tratamento para as crianças com epilepsia e TDAH, especialmente para famílias em países em desenvolvimento (46, 59, 60).

Embora a etiologia da epilepsia não seja clara em muitos pacientes, verifica-se um aumento de evidências relativamente à existência de traços genéticos comuns entre a patologia e as perturbações do desenvolvimento neurológico. Uma maior compreensão entre a sobreposição da epilepsia e estas doenças do foro cognitivo e comportamental ajudaria a proporcionar intervenções mais adaptadas (50).

Salientando que a epilepsia, por si só, não leva a diminuição da capacidade intelectual. Contudo, nos casos em que a afeção é causada por uma alteração cerebral que é simultaneamente a causa para um atraso de desenvolvimento, as crianças devem ter uma aprendizagem adaptada. Como tal, é necessário que neurologistas e pediatras reconheçam as dificuldades intelectuais em crianças com epilepsia (24).

Para além disso, a toma concomitante de fármacos antiepiléticos e antipsicóticos pode ter efeitos indesejáveis consideráveis e, como tal, é necessário haver uma abordagem multidisciplinar entre todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado da população pediátrica com epilepsia, de forma a existir uma gestão mais eficaz e adequada do tratamento (55).

3. FARMACOTERAPIA DA EPILEPSIA EM PEDIATRIA

A OMS disponibiliza uma lista de medicamentos essenciais para as crianças que satisfazem as suas necessidades prioritárias de saúde. Esta lista é exposta no **Anexo III** e é atualizada e publicada a cada 2 anos, com o objetivo de servir de guia para os países ou autoridades regionais adotarem e se adaptarem de acordo com as prioridades locais e diretrizes de tratamento (61).

No geral, a população pediátrica apresenta alguns problemas relativamente ao tratamento farmacológico, e a epilepsia não é exceção. O tratamento da epilepsia com fármacos em crianças deve ter idealmente como base estudos clínicos adequados e bem controlados. No entanto, estes estudos são difíceis de realizar, favorecendo assim o uso *off-label* nesta faixa etária (62).

A legislação na União Europeia (UE) e nos Estados Unidos da América (EUA) exige o desenvolvimento de formulações adequadas à pediatria, cujo objetivo é apoiar o desenvolvimento de medicamentos pediátricos, assegurando assim o acesso a formas farmacêuticas seguras e adequadas à idade. Estas devem permitir uma administração de dose precisa e flexível, devendo conter apenas excipientes seguros e eficazes para a idade da criança. Assim, para facilitar o desenvolvimento de formulações pediátricas, a EMA e a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA; *Food and Drug Administration*) publicam normas orientadoras detalhando aspetos importantes a ter em conta nas formulações pediátricas. O desenvolvimento destas formulações é baseado num adulto de 70 Kg (**Figura 3.1**) e, posteriormente, é extrapolado para o peso corporal da população alvo (não sendo este o método mais correto) (63, 64). Salienta-se que existem várias ferramentas de apoio, nomeadamente a base de dados Segurança e Toxicidade de Excipientes para Pediatria (STEP) e, ainda, uma Lista Prioritária de Necessidades Terapêuticas Pediátricas elaborada pelo programa *Best Pharmaceuticals for Children Act* - BPCA, entre muitas outras (65, 66).

Formulação de doses para Adultos

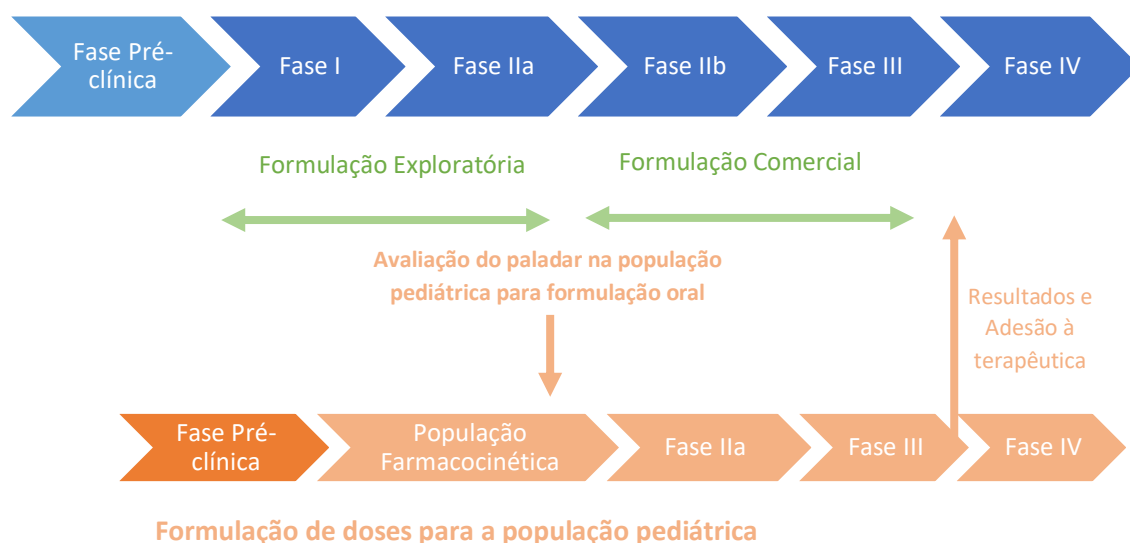


Figura 3.1. Comparação dos prazos para o desenvolvimento da formulação de doses para adultos e pediátricos. Adaptado de (63).

Especificando para a UE, a EMA possui um PIP que consiste num plano de desenvolvimento destinado a garantir que os dados necessários são obtidos através de estudos em crianças, com o intuito de apoiar a autorização de novos medicamentos pediátricos, e consequentemente diminuir o uso *off-label* nesta faixa etária (67). Exemplos de fármacos antiepiléticos que apresentam esse plano são o fenobarbital, realizado em 2022, o cenobamato e a ganaxolona, ambos realizados em 2021 (68, 69).

Tanto em crianças como em adultos, o tratamento da epilepsia é baseado na terapêutica farmacológica (fármacos em monoterapia ou em associação), sendo que as restantes terapias (cirurgia, estimulação do nervo vago, dieta cetogénica, entre outros) são menos frequentes. Para além disso, a maioria dos pacientes tratados com terapias não farmacológicas, requerem com regularidade o uso de fármacos de forma adjuvante para obter o controlo ideal da patologia. Como tal, a farmacoterapia é fundamental no tratamento da epilepsia (70). Pode-se afirmar que se trata de uma terapia sintomática, uma vez que os fármacos antiepiléticos disponíveis inibem o aparecimento das convulsões, mas não curam a patologia (8).

Aproximadamente 65% das crianças com diagnóstico de epilepsia focal precoce consegue controlar as crises epiléticas com um fármaco antiepilético prescrito inicialmente. Somente 15 a 25% desses pacientes requerem combinação com outros antiepiléticos. Nos restantes em que não se consegue obter o controlo das crises epiléticas com os fármacos disponíveis (tanto em monoterapia como em combinação), designa-se por epilepsia fármaco-resistente, também conhecida como epilepsia refratária (71).

O controlo da epilepsia em crianças consiste na monitorização das crises epiléticas com o mínimo de efeitos indesejáveis associados, e em melhorar a sua qualidade de vida. A prescrição destes medicamentos na população pediátrica deve ser sempre pautada por normas próprias e de forma individualizada (72). Segundo várias evidências científicas, uma avaliação pré-clínica da farmacocinética é essencial para avaliar o potencial clínico dos antiepiléticos (73).

Para além da eficácia e da qualidade dos fármacos utilizados na epilepsia em pediatria, a segurança é um ponto muito importante, porque são medicamentos em que a grande maioria não foram estudados particularmente na população pediátrica, acabando por ser usados em regime *off-label* (3). Em geral, estes fármacos apresentam uma janela terapêutica estreita (predominantemente os de primeira geração, como a fenitoína, o ácido valpróico e a carbamazepina), obrigando a uma monitorização terapêutica apertada da sua eficácia *versus* tolerabilidade (74). De acordo com a ILAE, um fármaco antiepilético é considerado eficaz se houver pelo menos um período de 12 meses sem crises epiléticas (75). O antiepilético ideal deveria suprimir todas as convulsões sem causar qualquer efeito indesejável, no entanto, estes fármacos não só não conseguem controlar as convulsões de aproximadamente um terço dos pacientes, como também causam efeitos adversos, tais como ataxia, sonolência, letargia, estados de confusão ou aturdimiento, e ainda podem diminuir as funções psicomotoras e cognitivas. Contudo, o pior cenário é a morte por anemia aplástica ou falência hepática. Em 2009, todos os fabricantes de antiepiléticos foram obrigados pela FDA a atualizar a rotulagem, devendo incluir um aviso sobre o risco acrescido de suicídio (76). No entanto, uma meta-análise recente sobre fármacos introduzidos a partir de 2008, como o

perampanel, canabidiol, cenobamato, brivaracetam e acetato de eslicarbazepina não indicam a existência de risco de suicídio associado (48, 77-79).

Deste modo, o tratamento da epilepsia em crianças deve ser iniciado por um médico especialista que avalia sempre o benefício/risco da introdução da terapia farmacológica. A seleção do fármaco antiepilético irá depender do tipo de convulsão ou síndrome diagnosticada, uma vez que (48, 49, 80): certos antiepiléticos podem exacerbar as convulsões; na epilepsia refratária deve-se considerar a terapêutica combinada com vários antiepiléticos ou terapias alternativas e complementares, tais como imunomoduladores, canabinoides, cirurgia, estimulação do nervo vago e, ainda gestão da alimentação, nomeadamente a dieta cetogénica; em crianças com cerca de 6 meses com epilepsia não síndrómica, o levetiracetam pode ser mais eficaz que o fenobarbital no controlo de convulsões; e o estiripentol pode reduzir a frequência das crises epiléticas em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet). Como tal, cada caso deve ser avaliado de forma individualizada.

Apesar da disponibilidade de mais de 25 fármacos antiepiléticos, cerca de um terço das epilepsias continuam a apresentar resistência farmacológica, e esta fármaco-resistência é comum em crianças, e principalmente, em crianças mais novas, visto que cerca de 62% das crianças resistentes aos fármacos têm menos de 4 anos de idade (19, 75, 81). Os profissionais de saúde enfrentam desafios especiais ao tratar a população pediátrica com epilepsia, devido à limitação dos dados disponíveis que determinam um melhor uso de medicamentos e à existência de vários tipos de epilepsia (82).

Aspetos que devem ser sempre tidos em conta para além dos tipos de convulsão, epilepsia, síndrome epilética, comorbilidade e etiologia são o amplo espectro da eficácia, os aspetos de segurança, a tolerabilidade relacionada com os antiepiléticos, e ainda a grande heterogeneidade da população pediátrica (derivada de um número elevado de particularidades fisiológicas, tendo como consequência alterações farmacodinâmicas e/ou farmacocinéticas), tornando assim a gestão da doença destes pacientes extremamente desafiante. Assim, médicos prescritores (especialistas e médicos de família), farmacêuticos, os próprios doentes e seus familiares devem fazer uma monitorização apertada desta terapêutica, com o intuito de minimizar eventuais desvios

do tratamento com as potenciais consequências, enfatizando sempre a importância da adesão à terapêutica no controle das convulsões e da avaliação regular da resposta ao tratamento farmacológico (72, 83).

3.1. Algoritmo de tratamento

O tratamento da epilepsia em pediatria inicia-se com fármacos antiepiléticos, onde a sua seleção depende do tipo de convulsão ou síndrome diagnosticada. Algumas considerações gerais a ter em conta no tratamento farmacológico da epilepsia em pediatria são (48):

- Utilizar, sempre que possível, um único antiepilético, privilegiando assim a monoterapia;
- Se as convulsões permanecerem após a introdução do antiepilético (apesar da dose do fármaco utilizado em 1.^a linha estar adequada), deve haver uma revisão do diagnóstico de epilepsia;
- Se o diagnóstico da epilepsia se mantiver confirmado, e o antiepilético utilizado na 1.^a linha em monoterapia não for bem-sucedido, deve-se trocar por outro antiepilético, mantendo a monoterapia. Várias precauções devem ser consideradas no período de transição, nomeadamente, aumentar ligeiramente a dose do segundo fármaco e manter a dose do primeiro fármaco;
 - Se a introdução do segundo fármaco for bem tolerada pelo paciente, deve-se retirar gradualmente o primeiro fármaco;
 - Se a monoterapia não for bem-sucedida, considera-se um tratamento adicional. Ao iniciar o tratamento adicional, deve ser tudo explicado cuidadosamente e o tratamento deve ser revisto com frequência, incluindo a monitorização de efeitos indesejáveis.
- Se o tratamento adicional não resultar numa redução das convulsões, utiliza-se um regime que proporcione um melhor equilíbrio entre a eficácia e a tolerabilidade dos efeitos indesejáveis;

- Por último, deve-se discutir com o paciente, familiares e cuidadores, a importância de administrar um menor número de fármacos, mantendo o controle das convulsões.

Também é necessário estar ciente de algumas considerações de segurança adicional sobre os antiepiléticos, particularmente o tratamento a longo prazo com alguns fármacos, tais como a carbamazepina, fenitoína, primidona e valproato de sódio, estar associado à diminuição da densidade mineral óssea e ao aumento de osteomalacia. Assim, é importante considerar a suplementação com vitamina D e cálcio para as pessoas em risco, como é o caso da população pediátrica (48).

No **Anexo II** e do **Anexo IV** ao **Anexo IX** estão expostos vários algoritmos de tratamento relativamente a síndromes epiléticas específicas, em que cada uma apresenta algumas características particulares, tendo em conta o elevado grau de especificação.

Para a epilepsia refratária há uma abordagem diferente, uma vez que este tipo de epilepsia é aquele que resiste aos tratamentos farmacológicos utilizados comumente, levando a que os pacientes tenham crises epiléticas de forma constante, mesmo estando a ser medicados. Assim, deve-se considerar outros fármacos e terapias alternativas e/ou complementares, como imunomoduladores, canabidiol, dieta cetogénica, cirurgia e estimulação do nervo vago (24, 48).

Relativamente à descontinuação da terapêutica, esta apenas deve ser considerada após mais de 2 anos sem convulsões. E isto deve ser levado a cabo por um especialista em epilepsia, sendo necessário haver uma avaliação individualizada do risco de convulsões recorrentes e, se apropriado, o risco de SUDEP. Além disso, também deve ser acordado um plano que deve incluir a redução dos fármacos antiepiléticos de forma gradual. Para a maioria dos antiepiléticos, o desmame demora pelo menos 2 meses, e se existirem múltiplos fármacos, deve ser retirado um fármaco de cada vez, a menos que, por razões de segurança (por exemplo, erupções cutâneas graves), seja necessária uma interrupção brusca. Para outros fármacos, nomeadamente os benzodiazepínicos e os barbitúricos, o desmame é efetuado num período mais longo com o intuito de reduzir o risco de sintomas de abstinência relacionada estas classes farmacológicas. Se as

convulsões se repetirem durante ou após a descontinuação, deve-se inverter a última dose e procurar orientação de um especialista em epilepsia (48, 49).

Na **Figura 3.1.1** está representado o algoritmo de tratamento geral da epilepsia em pediatria, que é comum às restantes populações nas diferentes faixas etárias.

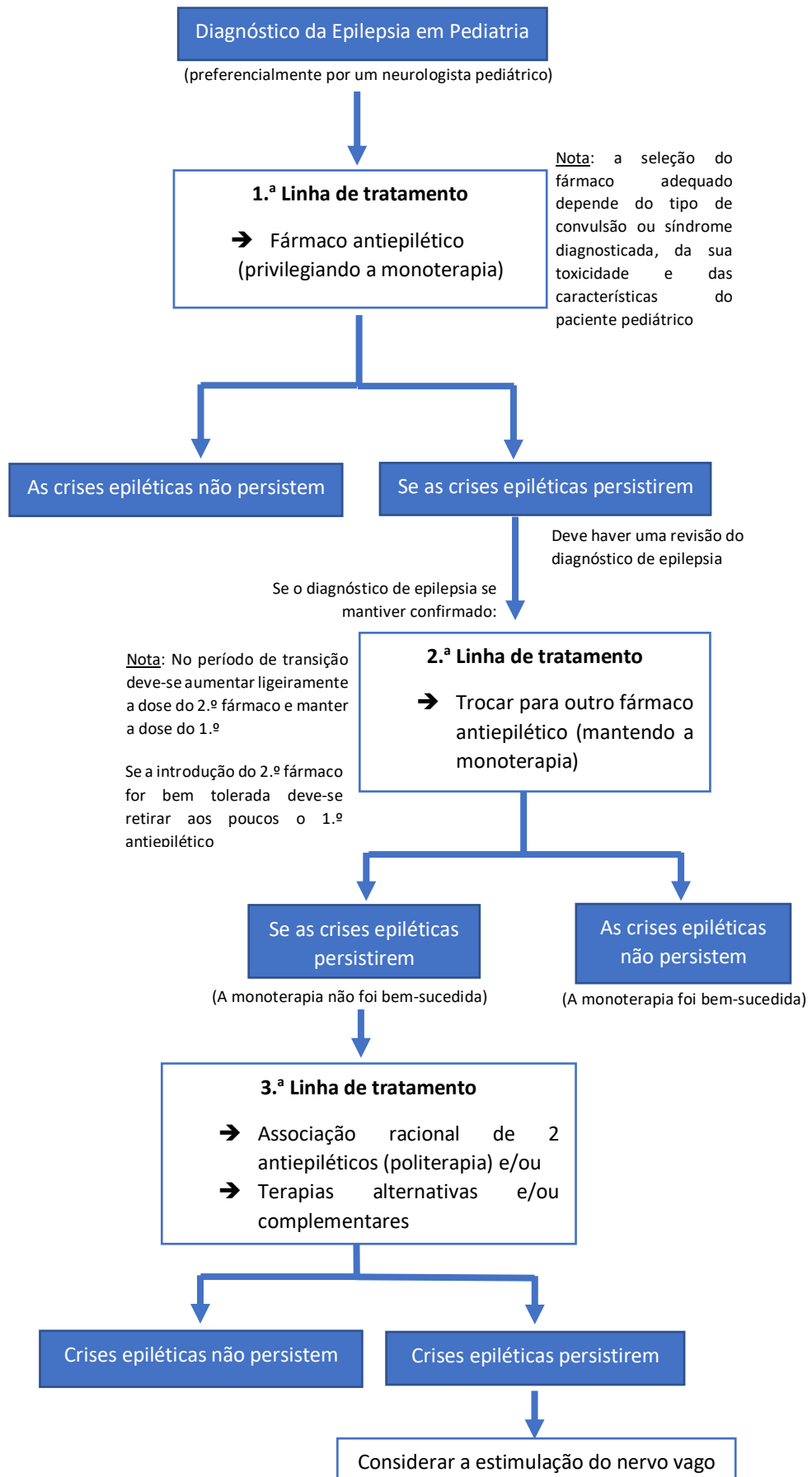


Figura 3.1.1. Algoritmo de tratamento geral da epilepsia. Adaptado de (14).

No que diz respeito às inúmeras síndromes epiléticas em idades pediátricas, é relevante clarificar algumas terapêuticas específicas, tendo em conta o seu grau de complexidade.

Algumas das síndromes epiléticas com início em recém-nascidos e lactentes são a síndrome de Dravet e a síndrome de *West*.

A síndrome de Dravet também é, comumente, designada de epilepsia mioclónica grave na infância. É uma encefalopatia epilética e do desenvolvimento (EED) rara e grave, caracterizada por crises epiléticas refratárias e disfunção cognitiva com impacto negativo na qualidade de vida das crianças e das suas famílias. O tratamento é um desafio, uma vez que esta síndrome está associada a múltiplos tipos de crises epiléticas que evoluem ao longo do tempo e são altamente resistentes aos fármacos antiepiléticos. Os tratamentos iniciais incluem um antiepilético de largo espectro, como o valproato de sódio e o clobazam (39). Se, em monoterapia, o valproato de sódio não for bem-sucedido, deve-se considerar uma terapêutica tripla com valproato de sódio, estiripentol e clobazam, ajustando cuidadosamente a dose dos fármacos adicionais e revendo com frequência o tratamento, incluindo a monitorização dos efeitos indesejáveis, como a sedação (48). Realça-se que existe um efeito sinérgico da combinação do estiripentol com o clobazam, uma vez que o estiripentol atua inibindo o metabolismo do norclobazam, aumentando assim os seus níveis séricos e levando possivelmente a mais efeitos indesejáveis como a neurotoxicidade, sonolência e a perda de apetite (75). As terapêuticas “adicionais” variam consoante a disponibilidade nos diferentes países, das características dos pacientes e das preferências dos prestadores de cuidados. Nas últimas décadas tornaram-se disponíveis terapias adjuvantes, como o estiripentol (aprovado em 2007 na UE e em 2018 nos EUA), o canabidiol (aprovado em 2018/2019) e a fenfluramina (aprovada em 2020). As principais interações que podem exigir ajuste de dosagem tendo em conta os efeitos indesejáveis são (39):

- Estiripentol + Clobazam → Sonolência;
- Estiripentol + Ácido Valpróico → Problemas gastrointestinais;
- Ácido Valpróico + Topiramato → Encefalopatia e/ou hiperamonemia (84).

Na **Quadro 3.1.1** e no **Anexo IV**, encontra-se o algoritmo de tratamento e um guia de tratamento, respetivamente.

Quadro 3.1.1. Algoritmo de tratamento da síndrome de Dravet.

	Síndrome de Dravet*	Referências bibliográficas
1.ª Linha	Valproato de sódio** Ou Terapêutica Adicional: Valproato de sódio + Estiripentol + Clobazam	(21, 48)
2.ª Linha	Fenfluramina Em crianças com > 2 anos: Canabidiol + Clobazam Em crianças com < 2 anos: - Levetiracetam - Topiramato	(85) (21, 48)
Contraindicações	Exacerbam convulsões: Carbamazepina Gabapentina Lacosamida Lamotrigina Oxcarbazepina Fenobarbital Pregabalina Tiagabina Vigabatrina	(48)
Observações	- Valproato + Clobazam + Estiripentol >>> Valproato + Clobazam (efeito sinérgico)	(75)

Notas:

* Encaminhar para um especialista em epilepsia pediátrica.

** Valproato de sódio / Ácido valpróico: Não recomendado para crianças com < 2 anos devido ao risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal; tem efeito teratogénico, especialmente em altas doses ou em politerapia.

A síndrome de West ou síndrome de espasmos epiléticos infantis é uma EED comumente caracterizada pelo início de espasmos epiléticos entre 1 e 24 meses de idade (com pico de 3 a 12 meses). Esta também é conhecida por encefalopatia mioclónica infantil com hipsarritmia. O termo “hipsarritmia” é um padrão de atividade cerebral anormal visto no EEG de crianças com essa condição, sendo caracterizado por atividade elétrica desorganizada e rápida (49).

Atualmente, a hormona adrenocorticotrófica ou corticotropina (ACTH), os corticosteroides e a vigabatrina são considerados os tratamentos mais eficazes no controlo a curto prazo dos espasmos epiléticos (86). Um estudo recentemente concluído, denominado *International Collaborative Infantile Spasms Study*, multicêntrico, aleatorizado e aberto, envolvendo 102 hospitais de cinco países, atribuiu aleatoriamente a 377 bebés a terapia hormonal em combinação com a vigabatrina ou a terapia hormonal isolada. Os dados indicaram que a terapêutica combinada com vigabatrina e terapia hormonal é significativamente mais eficaz e rápida na interrupção de espasmos infantis quando comparado com a terapia hormonal usada de forma isolada (87). Outro estudo de acompanhamento a longo prazo (aos 18 meses), demonstrou que a terapia combinada não resultou numa melhoria nos desfechos de desenvolvimento, embora a resposta clínica precoce ao tratamento tenha demonstrado melhores resultados. Os autores concluíram que o diagnóstico rápido e o tratamento eficaz dos espasmos infantis melhoram os resultados (88).

Realça-se que um terço das crianças com diagnóstico de epilepsia antes dos 36 meses de idade tornar-se-á fármaco-resistente (21). É relevante reavaliar semanalmente a criança com < 2 anos com espasmos infantis e repetir o EEG durante o sono 2 semanas após o início do tratamento (48).

Na **Quadro 3.1.2**, encontra-se o algoritmo de tratamento da síndrome de West e no **Anexo V** está especificado um protocolo terapêutico para a ACTH nesta síndrome.

Quadro 3.1.2. Algoritmo de tratamento da síndrome de West.

	Síndrome de West*	Referências Bibliográficas
1.ª Linha	Vigabatrina Ou Corticotropina: Prednisolona/ACTH	(21, 48) (89)
2.ª Linha	Vigabatrina + Altas doses de Prednisolona ou ACTH Ou - Levetiracetam - Benzodiazepinas (lorazepam, diazepam) - Valproato de sódio** - Topiramato	(21, 48)
Contraindicações	-----	-----
Observações	Na síndrome de West associada ao Complexo de Esclerose Tuberosa, a vigabatrina é considerada 1.ª linha; se não estiver associada ao Complexo de Esclerose Tuberosa a monoterapia com corticotropina é considerada tratamento de 1.ª linha	(48, 86)

Notas:

* Encaminhar para um especialista em epilepsia pediátrica.

** Valproato de sódio / Ácido valpróico: Não recomendado para crianças com < 2 anos devido ao risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal; tem efeito teratogênico, especialmente em altas doses ou em politerapia.

Algumas das síndromes epiléticas com início na infância são: a síndrome de Lennox-Gastaut, a epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais, a síndrome de Doose e a síndrome da epilepsia relacionada com a infecção febril (FIREs).

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma EED da infância de apresentação variável e associada a altas taxas de lesões relacionadas a convulsões, com elevada morbidade e mortalidade. O seu diagnóstico nem sempre é fácil, uma vez que as características eletroclínicas surgem progressivamente. É caracterizada por uma tríade, que pode ou não estar presente no momento do primeiro episódio convulsivo (40, 49): i) tipos de convulsões múltiplas e simultâneas; ii) disfunção cognitiva/problemas comportamentais (não estão necessariamente presentes no início e, por conseguinte, não fazem parte dos critérios de diagnóstico); e iii) ondas de pico lento no EEG.

Poucos pacientes com esta síndrome ficam livres das convulsões, e a gestão da doença deve ser realizada por um especialista em epilepsia pediátrica. Os objetivos do tratamento são reduzir ao máximo a frequência e a gravidade das crises epiléticas e melhorar a qualidade de vida. Atualmente, existem seis fármacos que demonstram eficácia na redução das crises epiléticas em doentes com esta síndrome: canabidiol, clobazam, felbamato, lamotrigina, topiramato e rufinamida (90, 91). A síndrome de Lennox-Gastaut é tipicamente tratada com uma variedade de terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, muitas vezes em combinação. A evidência atual favorece a utilização do valproato de sódio como tratamento de 1.^a linha para os pacientes com esta síndrome, recentemente diagnosticada. Se o valproato de sódio for ineficaz por si só, a evidência apoia o uso da lamotrigina, ou subsequentemente a rufinamida, como terapia adjuvante. Se o controlo das crises continuar a ser inadequado, a escolha do próximo fármaco antiepilético adjuvante deve ser discutida com o paciente, pais, cuidador, equipa clínica, uma vez que a evidência atual é limitada. As medidas não farmacológicas devem ser consideradas para utilização em conjunto com terapia com antiepiléticos desde o início do tratamento, e incluem, a cirurgia de ressecção, a dieta cetogénica e a estimulação do nervo vago (40). Na **Quadro 3.1.3** e no **Anexo VI** encontra-se uma proposta de algoritmo de tratamento para pacientes recentemente diagnosticados com a síndrome de Lennox-Gastaut.

Quadro 3.1.3. Algoritmo de tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut.

Síndrome de Lennox-Gastaut*		Referências Bibliográficas
1.ª Linha	Valproato de sódio** Ou Lamotrigina	(40, 48, 90, 92)
2.ª Linha	Rufinamida Clobazam Topiramato Felbamato Fenfluramina Tratamento complementar de 3.ª linha: Se tiver > 2 anos: Canabidiol + Clobazam	(40, 48, 90, 92)
Contraindicações	Carbamazepina Gabapentina Oxcarbazepina Pregabalina Tiagabina Vigabatrina	(48)
Observações	- Recorrer ao felbamato somente quando todas as outras opções forem ineficazes ou não toleradas	(40)

Notas:

* Encaminhar para um especialista em epilepsia pediátrica.

** Valproato de sódio / Ácido valpróico: Não recomendado para crianças com < 2 anos devido ao risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal; tem efeito teratogénico, especialmente em altas doses ou em politerapia.

A epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais, também conhecida por epilepsia rolândica benigna, é considerada a síndrome de epilepsia focal mais comum em crianças, sendo responsável por cerca de 13-23% de crianças com epilepsia. A idade de início varia entre os 3 e os 13 anos, com um pico aos 9-10 anos. Em geral, esta síndrome tem um prognóstico favorável devido às crises epiléticas pouco frequentes e remissão espontânea na adolescência (93). No entanto, nos últimos anos, um grande número de estudos demonstrou a existência de um comprometimento cognitivo correlacionado com a atividade epilética. Assim, por vezes, é necessário recorrer à utilização racional de antiepiléticos com o objetivo de controlar as crises epiléticas e, conseqüentemente, evitar a disfunção neuropsicológica. De salientar que, até à data não existe nenhuma norma orientadora que uniformize este tratamento para aplicação clínica, e existem diferenças regionais nos antiepiléticos de eleição, como por exemplo, nos EUA o levetiracetam é utilizado como tratamento de 1.^a linha, enquanto na Alemanha, Áustria, Japão e outros países utilizam o sultiame como 1.^a linha. De acordo com dados publicados em 2022, o sultiame é mais bem tolerado que o levetiracetam (embora não tenha revelado qualquer diferença em termos de eficácia), e o levetiracetam demonstrou uma segurança superior quando comparado com a carbamazepina (94). No que diz respeito ao tratamento farmacológico (quando necessário), é importante discutir com a criança ou jovem, e com os respetivos familiares ou cuidadores, aspetos como a frequência e gravidade das convulsões, possíveis riscos das convulsões contínuas (incluindo o risco de morte) e possíveis efeitos indesejáveis do tratamento. Se houver preocupação com o desempenho escolar de uma criança em tratamento com antiepiléticos, deve-se procurar a orientação de um especialista em epilepsia e considerar: EEG do sono para excluir um agravamento da atividade epilética; e avaliação neuropsicológica para analisar o desempenho escolar. De notar que só se considera a interrupção do tratamento farmacológico quando não ocorrerem convulsões durante pelo menos 2 anos (48). No **Quadro 3.1.4**, encontra-se o algoritmo do tratamento referente a esta síndrome.

Quadro 3.1.4. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais.

Epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais		Referências Bibliográficas
1.ª Linha	Lamotrigina Ou Levetiracetam	(48, 94, 95)
2.ª Linha	Carbamazepina Oxcarbazepina Zonisamida Fármaco adicional: Sultiame	(48, 94, 95)
Contraindicações	-----	-----
Observações	<ul style="list-style-type: none"> - O sultiame possui melhor tolerabilidade do que o levetiracetam, mas sem diferenças ao nível da eficácia - O levetiracetam demonstra segurança comparável à carbamazepina, mas com melhorias cognitivas - O levetiracetam não é superior ao valproato de sódio em termos de eficácia e tolerabilidade 	(94)

A epilepsia com crises mioclônicas-atônicas, também denominada de síndrome de Doose, é uma forma rara de epilepsia que ocorre na infância, em crianças dos 2 aos 8 anos de idade. As crises envolvem perda de tonicidade muscular, resultando em ataques de queda, o que pode causar danos graves à criança. Esta forma de epilepsia tem um prognóstico variável ao longo do tempo e as crises epiléticas podem ser difíceis de controlar com a terapêutica farmacológica. O objetivo do tratamento para as crianças com esta síndrome é minimizar o impacto das crises, sendo que os antiepiléticos utilizados como 1.^a linha são o valproato de sódio e o levetiracetam. Se o tratamento não for bem-sucedido, a dieta cetogénica deve ser considerada o tratamento de 2.^a linha ou um tratamento complementar. A suspensão da terapêutica farmacológica apenas deve ser considerada após dois anos sem crises. Já para as crianças que não têm um melhoramento da doença, existe uma probabilidade significativa de existir um comprometimento cognitivo grave (96). É importante salientar que não existe um consenso claro sobre os tratamentos recomendados e a fármaco-resistência é comum. De referir que um estudo, de 2021, juntou os dados de três centros de epilepsia pediátrica (maior coorte de pacientes com esta síndrome estudada até hoje), concluindo que para além dos dois antiepiléticos comumente utilizados (valproato de sódio e levetiracetam) a dietoterapia apresenta uma grande eficácia (26% dos pacientes tiveram > 50% de redução das crises com os antiepiléticos e 79% dos pacientes apresentaram redução das crises com dietoterapia) (97). No **Quadro 3.1.5**, encontra-se o algoritmo do tratamento referente a esta síndrome.

Quadro 3.1.5. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia com crises mioclónicas-atónicas.

Epilepsia com crises mioclónicas-atónicas*		Referências Bibliográficas
1.ª Linha	<p>Ácido valpróico**</p> <p>Ou</p> <p>Levetiracetam</p>	(48, 96, 97)
2.ª Linha	<p>Clobazam</p> <p>Etossuximida</p> <p>Topiramato</p> <p>Zonisamida</p>	(48, 96)
Contraindicações	<p>Carbamazepina</p> <p>Gabapentina</p> <p>Oxcarbazepina</p> <p>Fenitoína</p> <p>Pregabalina</p> <p>Vigabatrina</p>	(48)
Observações	-----	-----

Notas:

* Encaminhar para um especialista em epilepsia pediátrica.

** Valproato de sódio / Ácido valpróico: Não recomendado para crianças com < 2 anos devido ao risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal; tem efeito teratogénico, especialmente em altas doses ou em politerapia.

A FIRES é uma condição rara e grave que ocorre em crianças e jovens adultos. Anteriormente era considerado uma condição pediátrica, mas atualmente é considerada uma subcategoria do estado mal epilético refratário de início recente (NORSE). É caracterizada pelo desenvolvimento súbito de epilepsia refratária após uma infecção febril. Esta é marcada por uma fase aguda e uma fase pós-aguda. A fase aguda é caracterizada por uma progressão rápida e intensa de convulsões refratárias e febre persistente. Tendo em conta a sua raridade, é expectável que existam poucos estudos sobre a FIRES / NORSE, tornando inevitavelmente qualquer norma orientadora relativamente a este tratamento, muito limitada (98). Uma diferença importante em relação à maioria dos algoritmos de tratamento é o facto de recomendar-se na NORSE / FIRES, a imunoterapia de 1.^a linha: corticosteroides e imunoglobulinas intravenosas (IgIV) para casos criptogénicos (origem desconhecida); devendo ser iniciado nas primeiras 48-72 horas após o início do estado de mal convulsivo (**Anexo II**). Com base no provável envolvimento de mecanismos imunitários na manutenção das crises, recomenda-se que a 2.^a linha do tratamento seja iniciada no prazo de uma semana em NORSE/FIRES não infecciosas com resposta inadequada ao tratamento imunitário de 1.^a linha, incluindo dieta cetogénica e imunoterapia. A escolha do tratamento imunológico de 2.^a linha deve basear-se na suspeita da etiologia (99). Na **Quadro 3.1.6** e no **Anexo VII**, encontra-se o algoritmo de tratamento e uma proposta de fluxograma do diagnóstico e terapêutica da FIRES, respetivamente.

Quadro 3.1.6. Algoritmo de tratamento da síndrome da epilepsia relacionada com a infecção febril.

Síndrome da epilepsia relacionada com a infecção febril (FIRES)*		Referências Bibliográficas
1.ª Linha	<p>Imunoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metilprednisolona: dose de 20-30 mg/Kg por dia (máximo 1g) durante 3-5 dias <li style="text-align: center;">Ou - Imunoglobulinas Intravenosas: o regime de dose preferido é um total de 2g/Kg ao longo de 2 a 5 dias 	(98, 99)
2.ª Linha	<p>Depende da suspeita da etiologia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticorpo patogénico ou suspeita de processo autoimune: Rituximab - NORSE/FIRES criptogénica sem característica clínica de uma síndrome de encefalite autoimune específica: Antagonistas dos recetores IL-1 (anacinra) ou de IL-6 (tocilizumab) 	(98, 99) (100)
Observações	<ul style="list-style-type: none"> - FASE AGUDA: Nos casos criptogénicos considerar imunoterapia, num prazo de 72h após o início das crises. Nos casos que permanecem criptogénicos considerar a imunoterapia de 2.ª Linha e dieta cetogénica num prazo de 7 dias após o início das crises - FASE PÓS-AGUDA: deve-se manter a imunomodulação e a dieta cetogénica (se eficazes durante a fase aguda). Para além disso, a avaliação neuropsicológica, o rastreio de perturbações do humor e do sono são muito importantes 	(98, 99)

Nota:

* Encaminhar para um especialista em epilepsia pediátrica.

3.2. Principais fármacos antiepiléticos

Como já foi anteriormente referido, o tratamento da epilepsia em pediatria inicia-se com antiepiléticos, e a seleção do fármaco varia consoante o tipo de convulsão ou síndrome diagnosticada (71). A larga maioria dos antiepiléticos tem indicação aprovada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) para utilização na população pediátrica, pois aspetos como a evolução e resposta farmacológica das crises epiléticas de origem focal em crianças a partir dos 2 anos de idade são semelhantes aos adultos, permitindo agilizar a autorização de novos fármacos (101).

A extrapolação da eficácia para todos os fármacos utilizados no tratamento das crises focais já não é correta até aos 4 anos de idade (pela EMA) e até aos 2 anos de idade (pela FDA). Em 2020, a Mesa Redonda de Investigação sobre a Epilepsia (RRE) reuniu-se como intuito de definir uma abordagem terapêutica para as crises focais em crianças com <2 anos de idade. Como resultado dessa reunião, a FDA baseou-se no princípio de extrapolação em crianças mais velhas, aprovando em 2021 o uso do bivaracetam e da lacosamida em crianças com epilepsia focal com > 1 mês de idade, cujo objetivo é existir uma acessibilidade mais rápida de medicamentos antiepiléticos para lactentes (62).

Existem particularidades a ter em conta, visto que há muitos tipos de epilepsia que diferem dos adultos, inclusive a maioria das síndromes epiléticas e a gestão da terapêutica farmacológica, bem como possíveis efeitos indesejáveis derivados do uso de antiepiléticos (102). Alguns exemplos dessas particularidades são: a idade a partir do qual é autorizado o uso do antiepilético, a posologia, advertências e precauções especiais de utilização (19, 70). Salienta-se também as diferenças aos níveis farmacocinético e farmacodinâmico na população pediátrica, devido à vasta gama de variações no sistema ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção), nomeadamente a *clearance* dos antiepiléticos, como tal é importante o cálculo da dose em função do peso ou da superfície corporal, e ter sempre em atenção os possíveis efeitos tóxicos (71).

A classe terapêutica dos fármacos antiepiléticos é vasta e é, atualmente, constituída por cerca de 27 fármacos. Dentro desta classe terapêutica, os fármacos podem ser classificados em primeira, segunda e terceira geração (**Figura 3.2.1**) (49).

1. ^a Geração	2. ^a Geração	3. ^a Geração
<ul style="list-style-type: none"> • Fenobarbital (1912) • Fenitoína (1937) • Etossuximida(1960) • Diazepam (1968) • Carbamazepina (1974) • Clonazepam (1975) • Valproato de sódio / Ácido valpróico (1978) • Clorazepato (1981) 	<ul style="list-style-type: none"> • Felbamato (1993) • Gabapentina (1993) • Lamotrigina (1994) • Topiramato (1996) • Tiagabina (1997) • Levetiracetam (1999) • Oxcarbazepina (2000) • Zonisamida (2000) • Pregabalina (2004) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lacosamida (2008) • Rufinamida (2008) • Vigabatrina (2009) • Clobazam (2011) • Perampanel (2012) • Acetato de eslicarbazepina (2013)
<p>Fármacos mais recentes com atividade antiepilética</p> <ul style="list-style-type: none"> • Canabidiol (2018) • Fenfluramina (2020) • Cenobamato (2021) • Ganaxolona (2023) 		

Figura 3.2.1. Principais fármacos antiepiléticos/anticonvulsivantes. Adaptado de (49).

Os antiepiléticos mais antigos (de primeira geração), como o fenobarbital e a fenitoína, são fármacos que podem ser administrados precocemente, sendo utilizados com frequência em terapêuticas para as convulsões neonatais. As convulsões neonatais representam um tipo de epilepsia de tratamento difícil, uma vez que há dificuldade em identificar clinicamente as convulsões e têm impacto no desenvolvimento cerebral (por exemplo, a apoptose neuronal) e de outros órgãos. A literatura de neonatologia tem comprovado a importância de determinar os efeitos indesejáveis a longo prazo das intervenções neonatais, como tal a segurança a longo prazo é uma questão

extremamente importante. Em 2020, a ILAE desenvolveu novas *guidelines* sobre este tema e no **Anexo VIII** está representado uma sugestão de um algoritmo de tratamento relativo às convulsões no período neonatal (19, 103, 104).

Os antiepiléticos de terceira geração são novas moléculas que foram desenvolvidas para proporcionar uma tolerabilidade e um perfil farmacocinético superior aos fármacos anteriormente disponíveis (70). No entanto, é importante referir que ainda não é reconhecida uma eficácia terapêutica superior quando comparados com os mais antigos (105).

Relativamente ao mecanismo de ação dos antiepiléticos (**Figura 3.2.2**), de forma geral, existem quatro grandes classes (8, 38): i) modulação dos canais de Na^+ (p. ex., fenitoína, carbamazepina e lamotrigina), K^+ (p. ex., retigabina) ou Ca^{2+} (p. ex., etossuximida). Isto pode incluir o prolongamento do estado inativado dos canais de Na^+ , a modulação positiva dos canais de K^+ e a inibição dos canais de Ca^{2+} ; ii) aumento da ação do GABA (p. ex., benzodiazepinas, tiagabina e vigabatrina), através da melhoria da neurotransmissão, aumentando a sua ação através de ações sobre os recetores GABA_A , modulação do metabolismo GABA ou inibição da recaptção GABA para o terminal sináptico; iii) modulação da libertação de neurotransmissores através de uma ação pré-sináptica de canais de proteína SV2A ou Ca^{2+} contendo a subunidade $\alpha 2\delta$ (p. ex., levetiracetam, brivaracetam, gabapentina e pregabalina); e iv) diminuição da excitação sináptica mediada pelos recetores de glutamato inotrópicos, como por exemplo o ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) (p. ex., perampanel).

De notar que apesar dos antiepiléticos apresentarem mecanismos de ação semelhantes, podem ter utilidade clínica diferente (70).

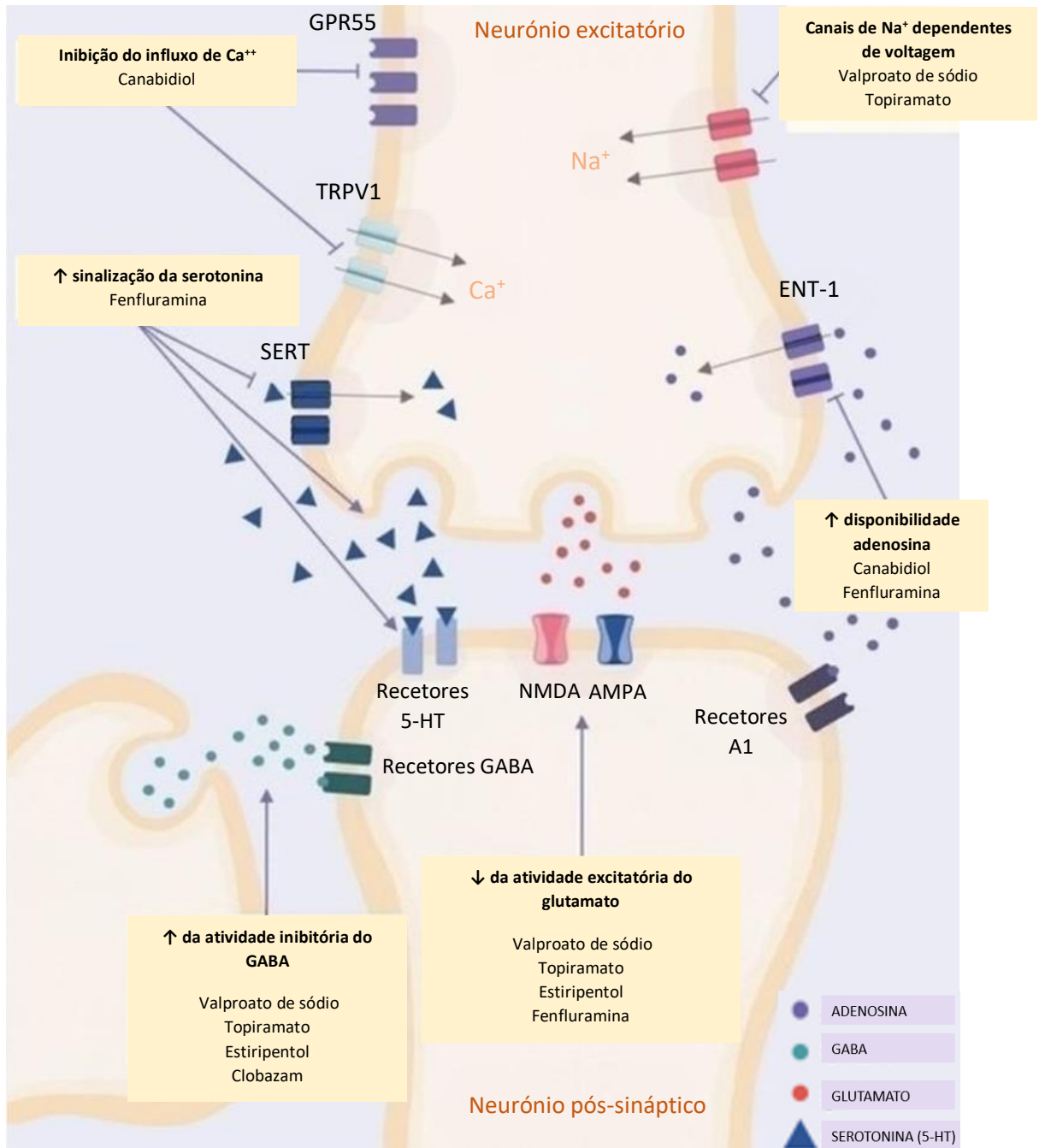


Figura 3.2.2. Mecanismos de ação de alguns fármacos antiepiléticos. Adaptado de (39).

Através da consulta do RCM dos fármacos utilizados em 1.^a linha nas síndromes epiléticas em pediatria, nomeadamente valproato de sódio / ácido valpróico, levetiracetam, lamotrigina, topiramato e vigabatrina, foi possível caracterizar pormenorizadamente cada um deles.

3.2.1. Ácido valpróico / Valproato de sódio

O ácido valpróico (**Figura 3.2.1.1**), na forma de valproato de sódio, está atualmente a ser comercializado ao nível da Europa, sob vários nomes comerciais, nomeadamente, Depakine[®], Depakote[®] e Epilim[®]. E está sujeito a monitorização adicional, com o intuito de permitir uma rápida identificação de novas informações de segurança. Esta informação é representada simbolicamente por um triângulo preto invertido (106-108).

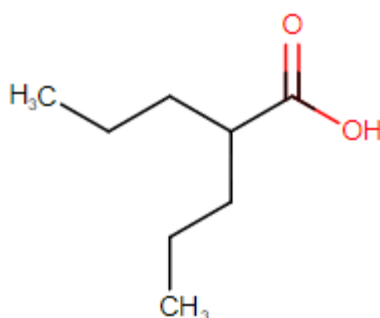


Figura 3.2.1.1. Estrutura química do ácido valpróico / valproato de sódio (C₈H₁₆O₂). Adaptado de (107).

O valproato é um sal (sódico ou semissódico) do ácido valpróico. As suas indicações terapêuticas são: tratamento das crises epiléticas generalizadas e/ou parciais, epilepsias generalizadas idiopáticas e algumas síndromes epiléticas em idades pediátricas, nomeadamente as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut; mas também pode ser utilizado no tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares (106, 108). O amplo espectro de ação do valproato de sódio deve-se ao facto de modular vários alvos, como o GABA, os canais de Na⁺ dependentes de voltagem e a histona desacetilase (39). O mecanismo de ação exato do valproato não é totalmente compreendido, mas sabe-se que potencia a ação inibitória do GABA no SNC (108).

O ácido valpróico está disponível numa variedade de formas farmacêuticas. Segundo a base de dados de medicamentos de uso humano em Portugal (INFOMED), as formas farmacêuticas comercializadas em Portugal incluem comprimidos (de libertação prolongada e gastrorresistentes), cápsulas e granulados (libertação prolongada e modificada), solução oral (xarope), bem como solução injetável (109). No entanto, no

tratamento da epilepsia em crianças, de todas as formas orais disponíveis, as mais apropriadas em crianças com menos de 11 anos de idade são as formas farmacêuticas líquidas orais e granulados (108).

Na criança, a posologia usual é 30 mg/kg por dia. Todavia, a posologia diária deve ser estabelecida em função da idade e do peso corporal, tendo sempre em conta a suscetibilidade individual observada com o valproato de sódio. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 mg/l de valproato de sódio, e por vezes, a determinação dos níveis séricos pode ser útil (seja para vigilância clínica ou para suspeitas de efeitos indesejáveis) (108, 109).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas, destaca-se que a clearance sistémica do valproato varia com a idade, ou seja (108, 109): em crianças com idade superior aos 10 anos de idade, as clearances de valproato de sódio são muito semelhantes à dos adultos; em recém-nascidos e bebés até 2 meses de idade, a clearance de valproato está diminuída quando comparada com os adultos; e em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos de idade, apresentam a clearance de valproato 50% maior do que em adultos.

A biotransformação do valproato de sódio é feita essencialmente por glucuronidação (aproximadamente 40%), maioritariamente via UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (108, 109).

O perfil de segurança do valproato na população pediátrica é comparável ao dos adultos, no entanto, alguns efeitos indesejáveis são mais graves, tais como (108, 109): risco de lesão hepática grave, especialmente em crianças com idade inferior a 3 anos; risco de pancreatite; e perturbações do foro psiquiátrico, nomeadamente agressão, agitação e distúrbios na atenção. Como efeitos indesejáveis raros, mencionam-se comportamento anormal, hiperatividade psicomotoras e perturbações na aprendizagem.

O valproato de sódio apresenta algumas contraindicações como, por exemplo, em crianças com menos de 2 anos de idade em que existe suspeita de terem doenças relacionadas com a enzima mitocondrial polimerase gama - POLG. E em crianças com idade inferior a 3 anos de idade, aconselha-se a utilização do valproato de sódio apenas

em monoterapia, e antes do início do tratamento o potencial benefício deve ser avaliado face ao risco de hepatopatia ou pancreatite. E, para além disso, também deve ser evitada a prescrição simultânea de salicilatos devido ao risco de hepatotoxicidade (108, 109).

Existem também algumas advertências e precauções que devem ser tidas em conta com este fármaco. Os profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos, entre outros) devem assegurar que os pais/cuidadores da criança do sexo feminino compreendem a necessidade de entrar em contato com o especialista quando a criança que toma o valproato de sódio tem a primeira menstruação. Sendo que, em 2020 o INFARMED publicou uma circular informativa, realçando a intervenção do farmacêutico comunitário no ato da dispensa de medicamentos contendo valproatos. Se o ácido valpróico for iniciado ou continuado para epilepsia em raparigas ou mulheres em idade fértil é importante discutir com o paciente os riscos e benefícios do tratamento, incluindo os riscos para um feto em desenvolvimento, visto que se trata de um fármaco teratogénico (108, 109).

As interações farmacológicas com o valproato de sódio são inúmeras. No **Quadro 3.2.1.1** encontram-se disponível algumas dessas interações quando ocorre a administração concomitante de outros fármacos com o valproato de sódio.

Quadro 3.2.1.1. Interações farmacológicas do valproato de sódio. Adaptado de (108, 110).

Interações farmacológicas	Valproato de sódio / Ácido valpróico
Antidepressivos e Benzodiazepinas	- Potenciação do efeito dos antidepressivos e benzodiazepinas.
Fenobarbital	- ↑ [plasmáticas] do fenobarbital, potenciando a sedação (frequente em crianças). - Efeito indutor enzimático por parte do fenobarbital, leva uma ↓ [plasmática] do ácido valpróico.
Primidona	- ↑ [plasmática] da primidona podendo potenciar a sedação (frequente em crianças).
Carbamazepina	- Potenciação dos efeitos tóxicos da carbamazepina. - Efeito indutor enzimático por parte da carbamazepina leva uma ↓ [plasmática] do ácido valpróico.
Lamotrigina	- ↓ do metabolismo da lamotrigina e aumento em dobro do seu tempo de semi-vida, podendo levar a um ↑ da toxicidade, como as erupções graves na pele.
Felbamato	- ↓ da depuração média do felbamato e ácido valpróico. Consequentemente, há um ↑ das [plasmáticas] destes fármacos.
Rufinamida	- ↑ [plasmáticas] de rufinamida. Recomendada precaução especial em crianças (observa-se um maior efeito nesta faixa etária).
Quetiapina	- Aumento do risco de neutropenia/leucopenia.
Carbapenemos	- ↓ [plasmáticas] do ácido valpróico (60-100%) em 2 dias.

3.2.2. Levetiracetam

O levetiracetam foi o primeiro fármaco obtido por impressão 3D, o Spritam[®], aprovado pela FDA em 2015 (111).

Na **Figura 3.2.2.1** encontra-se a estrutura química do levetiracetam, um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida) (112, 113). Este fármaco é utilizado no tratamento da epilepsia em crianças e adultos, tanto em monoterapia como em terapêutica adjuvante, nomeadamente no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia e no tratamento de crises mioclônicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia mioclônica juvenil (113).

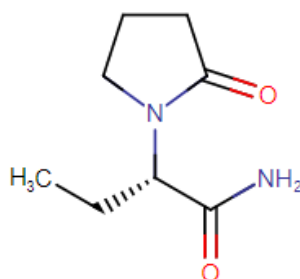


Figura 3.2.2.1. Estrutura química do levetiracetam (C₈H₁₄N₂O₂). Adaptado de (112).

O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas os estudos *in vitro* apontam para uma ação nos níveis intraneuronais de Ca²⁺, na dinâmica do GABA, da glicina e em proteínas da vesícula sináptica (113). Também parece interferir com uma proteína, denominada de proteína de vesícula sináptica 2A, que está envolvida na libertação de mensageiros químicos das células nervosas, ajudando assim a estabilizar a atividade elétrica no cérebro e a prevenir convulsões (114).

A nível europeu, as formas farmacêuticas disponíveis são comprimidos (250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg), solução oral (100 mg/ml) e concentrado para solução para perfusão (100 mg/ml) (114). No entanto, a formulação em comprimidos não está adaptada para a utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade, uma vez que as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o

tratamento em crianças com peso inferior a 25kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Assim, a solução oral é a forma farmacêutica favorita para utilizar na população pediátrica (113).

A dose do medicamento é ajustada à idade e ao peso corporal da criança e dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a posologia sofrerá alterações. Salienta-se que para crianças com compromisso renal, a dose de levetiracetam deve ser também ajustada com base na função renal, pois a depuração do fármaco está relacionada com a função renal (113).

Relativamente às propriedades farmacocinéticas, o levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. E devido à sua absorção completa e linear, é possível deduzir os níveis plasmáticos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal, não sendo assim necessário uma monitorização dos seus níveis plasmáticos. De notar que, na população pediátrica, observa-se uma depuração aparente mais rápida do fármaco do que nos adultos, em que o levetiracetam é rapidamente absorvido e apresenta um tempo de semi-vida mais curto (113).

O levetiracetam não é extensivamente metabolizado no organismo humano. A principal via metabólica é a hidrólise enzimática do grupo acetamida, que produz o metabolito ucb L057 (representando aproximadamente 24% da dose total administrada). No que diz respeito aos seus efeitos indesejáveis mais frequentes, destacam-se os seguintes: nasofaringite, sonolência e cefaleias, sendo que o perfil de reações adversas é similar nos vários grupos etários. Contudo, os efeitos indesejáveis do foro psiquiátrico e comportamental são mais frequentes em crianças do que em adultos, nomeadamente agitação, variações de humor, irritabilidade e descoordenação dos movimentos (113).

Realça-se que é importante estar alerta em relação à sobredosagem. Em 2016, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, avaliou uma suspeita de problema de segurança relativo a casos de sobredosagem acidental com a solução oral de Keppra® (nome comercial do medicamento contendo levetiracetam). Esta sobredosagem está associada a sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma; referindo que não existe nenhum

antídoto específico para o levetiracetam, e após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução de vômito (113). Para evitar a ocorrência de erros de medicação e minimizar o risco de sobredosagem, foram implementadas medidas para promover a utilização correta da seringa graduada usada para medir a solução oral, através da diferenciação de várias apresentações de cores de cartonagens e rotulagens dos frascos, indicando claramente o volume do frasco, o volume da seringa graduada e a faixa etária a que se destinam (**Figura 3.2.2.2**) (115). Como tal, esta questão deve ser sempre reforçada ao doente, pelo médico e farmacêutico, no ato da prescrição e da dispensa, respetivamente.



Figura 3.2.2.2. Rotulagem e cartonagem da solução oral de levetiracetam otimizada com código de cores e grafismo explicativo, para minimizar o risco de sobredosagem acidental, sobretudo em crianças, por uso de seringa errada ou erro de medicação. Adaptado de (115).

3.2.3. Lamotrigina

A lamotrigina pertence à classe das feniltiazinas (**Figura 3.2.3.1**) (116), sendo usada tanto no tratamento da epilepsia como no tratamento do transtorno bipolar (117).

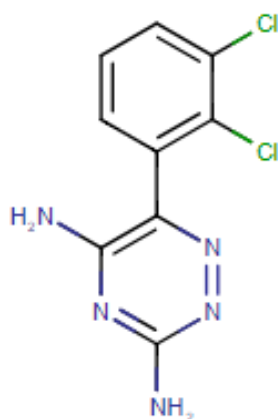


Figura 3.2.3.1. Estrutura química da lamotrigina (C₉H₇Cl₂N₅). Adaptado de (116).

No que diz respeito ao tratamento da epilepsia, este fármaco tem indicação terapêutica para a síndrome de Lennox-Gastaut. De acordo com o RCM, o fármaco é indicado para adultos e adolescentes com 13 ou mais anos de idade como terapêutica em associação, mas também como antiepilético inicial nesta síndrome, enquanto, em crianças e adolescentes com idade compreendida entre os 2 e os 12 anos de idade tem apenas indicação terapêutica quando esta se encontra em associação farmacológica (40, 90, 117).

Segundo o RCM do Lamictal® (nome comercial do medicamento contendo lamotrigina), o mecanismo de ação sugere que o fármaco é um bloqueador de voltagem-dependente dos canais de Na⁺ sensíveis a voltagem, inibe as descargas repetitivas sustentadas em neurónios e inibe a libertação de glutamato (neurotransmissor excitatório que desempenha um papel fundamental no desencadeamento de crises epiléticas) (117).

A lamotrigina está disponível em comprimidos (25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg) e em comprimidos dispersíveis ou para mastigar (2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg) (118). Assim, de modo a assegurar que a dose terapêutica da lamotrigina é mantida na população pediátrica, o peso da criança deve ser monitorizado e a dose deve ser revista sempre que ocorram alterações do peso das crianças (117).

Relativamente a algumas propriedades farmacocinéticas, a lamotrigina é rápida e completamente absorvida pelo intestino sem metabolismo de primeira passagem significativo; e as UDP-glucuronosiltransferases são as enzimas responsáveis pelo seu metabolismo. Na eliminação, a depuração do fármaco é mais elevada em crianças do que em adultos (valores mais elevados em crianças com idade inferior a 5 anos) e, conseqüentemente, a sua semivida é geralmente mais curta em crianças do que em adultos (117).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são cefaleias e erupções cutâneas. As erupções cutâneas podem ser graves e com potencial risco de vida, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. O risco de erupções cutâneas graves é maior nas crianças do que nos adultos e estão associadas a internamento hospitalar.

Já em doentes a fazer terapêutica com lamotrigina a longo prazo, foram notificados diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas (117).

No **Quadro 3.2.3.1** estão apresentadas as interações medicamentosas com impacto clínico relevante da lamotrigina.

Quadro 3.2.3.1. Interações farmacológicas da lamotrigina. Adaptado de (117).

Fármacos que ↑ a [lamotrigina]	Fármacos que ↓ a [lamotrigina]
Valproato*	Carbamazepina
	Associação de etinilestradiol/levonorgestrel
	Lopinavir/ritonavir
	Fenobarbital
	Primidona
	Rifampicina
	Fenitoína

Nota:

*O valproato como inibe a glucuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta a semi-vida média do fármaco, aproximadamente para o dobro. Em doentes tratados com terapêutica de associação com valproato, deverá ser utilizado o regime terapêutico apropriado.

3.2.4. Topiramato

O topiramato é um fármaco utilizado na UE. Foi inicialmente aprovado pela FDA, em 1996, para o tratamento da epilepsia, e em 2004, foi aprovado para a prevenção da enxaqueca. E desde 2012, em alguns países, em combinação com fentermina, é utilizado para a redução do peso corporal em adultos (119, 120).

Na **Figura 3.2.4.1** está representada a estrutura química do topiramato. Esta distingue-se da dos outros fármacos antiepiléticos, uma vez que a sua estrutura química consiste num monossacarídeo sulfamatado e 40% da sua massa é representada por oxigénio (119).

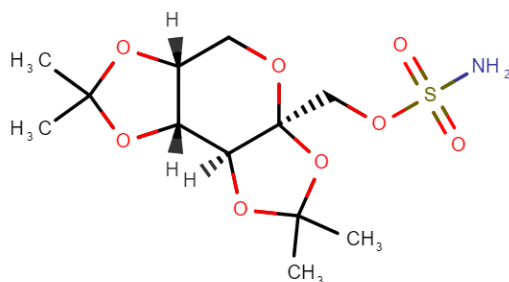


Figura 3.2.4.1. Estrutura química da topiramato (C₁₂H₂₁NO₈S). Adaptado de (119).

Segundo o RCM do Topamax® (nome comercial do medicamento contendo topiramato), as suas indicações terapêuticas principais são as seguintes (84):

- Monoterapia em doentes adultos, adolescentes e crianças de idade superior a 6 anos, com crises parciais com ou sem generalização secundária e crises tónico-clónicas primárias generalizadas;
- E terapêutica adjuvante em crianças de idade igual ou superior a 2 anos, adolescentes e adultos com crises parciais com ou sem generalização secundária ou crises tónico-clónicas primárias generalizadas e para o tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.

No entanto, também é utilizado em *off-label* para a síndrome de Dravet (39), a síndrome de West e a síndrome de Doose (48).

O mecanismo de ação exato do topiramato ainda é desconhecido, contudo, vários estudos identificaram três propriedades farmacológicas principais (84): bloqueio dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem, aumenta a frequência com que os recetores GABA_A são ativados pelo GABA e aumenta a capacidade do GABA induzir o fluxo de iões cloreto para dentro dos neurónios.

Este antiepilético está disponível em comprimidos revestidos por película (25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg) e cápsulas (15 mg, 25 mg e 50 mg), sendo que as formulações dos comprimidos e cápsulas são bioequivalentes. As cápsulas destinam-se a doentes que não possam deglutir os comprimidos, nomeadamente as crianças, pois estas cápsulas podem ser engolidas inteiras ou abrindo cuidadosamente a cápsula e deitando todo o conteúdo da cápsula numa pequena porção de um alimento mole, devendo ser engolida imediatamente e não mastigada (84, 120).

No que diz respeito à posologia na população pediátrica, refere-se que (84): em crianças com idade superior a 6 anos, a dose inicial recomendada para a monoterapia com o topiramato é de 2,0 mg/kg/dia dependendo do resultado clínico; e para crianças com idade igual ou superior a 2 anos a dose total diária recomendada de topiramato como terapêutica adjuvante é de aproximadamente 5 a 9 mg/kg/dia, dividida em duas doses (84).

O perfil farmacocinético do topiramato em comparação com outros antiepiléticos, demonstra uma longa semivida plasmática, farmacocinética linear, depuração predominantemente renal, ausência de ligação significativa às proteínas plasmáticas e ausência de metabolitos ativos clinicamente relevantes. E o metabolismo do topiramato é caracterizado por reações de hidroxilação, hidrólise e glucuronidação. Salienta-se que em crianças existe uma maior depuração e uma semivida de eliminação mais curta, logo as concentrações plasmáticas do topiramato para uma mesma dose em mg/kg podem ser mais baixas comparativamente aos adultos (84).

Os efeitos indesejáveis notificados com mais frequência na população pediátrica incluem alterações do apetite, acidose hiperclorémica e comportamento anormal. Por sua vez, a diminuição da transpiração e a hipertermia (aumento da temperatura

corporal) podem ocorrer especialmente em crianças expostas a uma temperatura ambiente elevada (84).

Este fármaco é teratogénico, podendo causar lesões no feto e restrições no crescimento fetal, como tal deve ser usado com muita precaução em raparigas/mulheres em idade fértil, devendo-se preferir outras terapêuticas no período de gravidez e amamentação (84).

De salientar que existem interações medicamentosas a ter em conta, uma vez que o topiramato inibe a isoenzima CYP2C19 e pode interferir com outros fármacos que são metabolizadas por esta enzima como, por exemplo o diazepam, a imipramina, a moclobemida, o proguanilo e o omeprazol. E outros antiepiléticos, como a fenitoína e a carbamazepina, reduzem a sua concentração plasmática, como tal a associação ou a interrupção do tratamento com fenitoína ou carbamazepina, pode requerer um ajuste da posologia (estas alterações posológicas devem ser efetuadas por avaliação do efeito clínico) (84).

3.2.5. Vigabatrina

A vigabatrina é um análogo do GABA (principal neurotransmissor inibitório do SNC). Na **Figura 3.2.5.1** está representada a estrutura química deste fármaco (121).

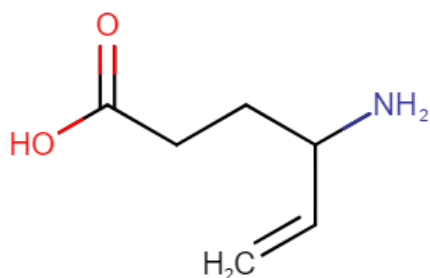


Figura 3.2.5.1. Estrutura química da vigabatrina (C₆H₁₁NO₂). Adaptado de (121).

O Kigabeq® (nome comercial do medicamento contendo a vigabatrina) recebeu uma autorização de introdução no mercado (AIM) válida em toda a UE a 20 de setembro de 2018 (122). Todavia, segundo o INFOMED, atualmente este medicamento não está a ser comercializado em Portugal. Já o medicamento Sabril® / Vigabatrina, 500 mg, comprimido revestido por película, está disponível no mercado farmacêutico nacional.

Segundo o RCM, este fármaco tem indicação terapêutica em crianças entre 1 mês e 7 anos de idade em monoterapia no tratamento de espasmos infantis (síndrome de West) (122, 123).

O seu mecanismo de ação consiste em inibir irreversivelmente a enzima responsável pelo metabolismo do GABA (GABA transaminase), aumentando assim os níveis de GABA em circulação no cérebro, e, portanto, aumenta o seu efeito inibitório, ajudando a suprimir a atividade elétrica anormal (123).

O medicamento está disponível na forma de comprimidos solúveis de 100 ou 500 mg, com uma ranhura para que possam ser reduzidos a metade. Os comprimidos são dissolvidos em água para fazer uma solução para o doente beber (122).

O tratamento com vigabatrina só pode ser iniciado por um especialista em neurologia ou um neurologista pediátrico. A dose depende da condição a ser tratada e do peso corporal, sendo posteriormente ajustada consoante a resposta do doente ao tratamento. A dose inicial recomendada é de 50 mg/kg/dia e as doses seguintes podem ser ajustadas em incrementos de 25mg/kg/dia a cada 3 dias (123).

Relativamente a algumas propriedades farmacocinéticas, o fármaco é solúvel em água, rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. A vigabatrina não é metabolizada de modo significativo (123).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados são alterações do campo visual (que variam de ligeiras a graves e ocorrem habitualmente após meses a anos de terapêutica), cansaço e sonolência. Na população pediátrica, as perturbações do foro psiquiátrico (agitação e excitação) são muito frequentes. Tendo em conta os efeitos indesejáveis relacionados com a visão (quando graves podem levar à cegueira), só se deve recorrer a este tratamento farmacológico após uma avaliação cuidadosa das alternativas, e a visão dos doentes deve ser sempre monitorizada através de

campimetria (em crianças com mais de 9 anos de idade) e eletrorretinografia (em lactentes e crianças que não possam cooperar com a campimetria) durante o tratamento (123).

Por fim, ao contrário de todos os outros antiepiléticos, a vigabatrina não tem praticamente interações medicamentosas, uma vez que este fármaco não é metabolizado, nem se liga às proteínas plasmáticas e não é indutora do sistema enzimático hepático citocromo P450, logo é improvável a ocorrência de interações com outros medicamentos (123).

3.3. Outros fármacos

Em grande parte dos tratamentos farmacológicos para a epilepsia, o tratamento de 1.^a linha não resulta, sendo necessário recorrer ao tratamento de 2.^a e 3.^a linhas, com outros fármacos antiepiléticos.

Cerca de um terço das pessoas com epilepsia são resistentes ao tratamento farmacológico, isto é, não se verificam melhoras em dois ou mais tratamentos adequados. As consequências da epilepsia fármaco-resistente durante a infância são catastróficas, visto que, crises epiléticas frequentes prejudicam o desenvolvimento neurológico e cognitivo, afetando a qualidade de vida e gerando altos custos para o sistema de saúde. Embora os antiepiléticos sejam a principal forma de tratamento, muitas vezes são ineficazes na redução das crises epiléticas e estão associados a vários efeitos indesejáveis (124). Assim, é necessário recorrer a outros fármacos em concomitância com medidas não farmacológicas.

3.3.1. Outros antiepiléticos

3.3.1.1. Fenitoína

A fenitoína é um derivado da hidantoína, que apesar do seu índice terapêutico estreito, é um dos antiepiléticos mais utilizados, havendo disponíveis no mercado formulações orais e parentéricas (14, 125).

Este fármaco possui indicação terapêutica no tratamento do estado de mal epilético, convulsões em série e na profilaxia das convulsões que possam ocorrer durante e após uma neurocirurgia (125). No entanto, não é recomendado no tratamento da síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia com ausências da infância (49). Nos **Anexos II** e **VIII**, estão representados exemplos de algoritmos do tratamento em que a fenitoína tem utilidade.

O algoritmo de tratamento proposto para as convulsões no período neonatal, que não respondem ao antiepilético utilizado como 1.^a linha (fenobarbital), propõe a utilização de fenitoína, levetiracetam ou midazolam, em concordância com o **Anexo VIII** (103).

Os principais sinais de toxicidade associados com a administração intravenosa de fenitoína são o colapso cardiovascular e/ou a depressão do SNC, causando nistagmo, ataxia (perturbações da coordenação motora), podendo até haver hipotensão em caso de rápida administração (125).

De salientar que a fenitoína induz os sistemas enzimáticos CYP2C, CYP3A e UGT, acelerando a biotransformação dos fármacos que são substratos dos mesmos; e apresenta ainda uma biotransformação enzimática saturável, o que resulta em propriedades farmacocinéticas não lineares, ou seja, ligeiros aumentos na dose diária podem levar a grandes aumentos na concentração no plasma, resultando em toxicidade (14).

3.3.1.2. Carbamazepina

A carbamazepina é um dos fármacos mais frequentemente prescritos em todo o mundo para o tratamento das doenças neurológicas, tendo indicação terapêutica para a epilepsia, transtornos bipolares, nevralgia do trigêmeo e síndrome de abstinência alcoólica. No que diz respeito à epilepsia, é eficaz nas crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda de consciência) com ou sem generalização secundária, e nas crises tônico-clônicas generalizadas (49, 126). Também é utilizada em 2.^a linha no

tratamento da epilepsia rolândica benigna, e é contraindicada nas síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut e Doose (48).

Segundo a base de dados INFOMED, as formas farmacêuticas comercializadas em Portugal são comprimidos, comprimidos de libertação prolongada e suspensão oral. Para a população pediátrica, a suspensão oral é a mais indicada, uma vez que os pacientes apresentam dificuldade em deglutir os comprimidos e necessitam de um ajuste posológico mais cuidadoso inicialmente. Devido à acentuada eliminação da carbamazepina, as crianças podem necessitar de doses de fármaco mais elevadas do que os adultos (126).

A maioria dos efeitos indesejáveis associados à carbamazepina envolvem o SNC, são ligeiros, transitórios e relacionados com a dose, no entanto, são muito semelhantes na população pediátrica e mais comuns em doentes idosos. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas, desconforto gastrointestinal, tonturas, sonolência e efeitos hematológicos (p. ex., leucopenia). Tal como acontece com outros antiepiléticos, a carbamazepina também é teratogénica. Reações dermatológicas graves fatais (p. ex., a síndrome de Stevens-Johnson) também foram notificadas e o risco destes acontecimentos é maior em pacientes com um alelo específico do antígeno leucocitário humano, o HLA-B*1502 - alelo que ocorre quase exclusivamente em doentes com ascendência asiática. Assim, é recomendado o rastreio genético do alelo HLA-B*1502 em doentes de etnia asiática antes de iniciarem a terapêutica com a carbamazepina. Uma meta-análise propôs que, na população asiática, os alelos HLA-B*4001, HLA-B*4601 e HLA-B*5801 são fortes fatores de proteção no desenvolvimento destas reações dermatológicas induzidas pela carbamazepina (49, 127).

3.3.1.3. Etossuximida

A etossuximida é um antiepilético de 1.^a geração que, apesar do surgimento exponencial de novos fármacos, continua a ser utilizado como tratamento de 1.^a linha das crises de ausência (49, 128). No **Anexo IX**, está representado uma proposta de um algoritmo de tratamento para a epilepsia de ausência infantil.

A maioria dos efeitos indesejáveis dependem da dose e respondem prontamente à redução da dose, sendo que os mais comuns são distúrbios gastrointestinais (p. ex., desconforto abdominal, vômitos, diarreia e náuseas) e sonolência. Já as reações imprevisíveis e independentes da dose e dependentes do paciente são reações cutâneas ligeiras (p. ex., erupções cutâneas e dermatite alérgica) ou fatais (p. ex., síndrome de Stevens-Johnson), e distúrbios hematológicos (p. ex., anemia aplástica, agranulocitose e trombocitopenia) (49, 129).

Embora seja um fármaco antigo, ainda há pouca informação disponível sobre os efeitos indesejáveis cognitivos da etossuximida (130). Um estudo recente comparou a eficácia entre a etossuximida, o ácido valpróico e a lamotrigina para o tratamento da epilepsia de ausência da infância, concluindo que o ácido valpróico está associado a um maior déficit de atenção e a etossuximida é preferida devido a uma maior tolerabilidade (49, 131).

E segundo a lista de medicamentos autorizados a nível nacional publicada pela EMA, Portugal não corresponde a um Estado-membro em que a etossuximida está autorizada, não sendo por isso comercializada a nível nacional (132). Além disso, o fármaco não aparece na base de dados INFOMED do INFARMED.

3.3.2. Barbitúricos

Outrora os barbitúricos eram muito utilizados como sedativos, no entanto, com o tempo foram amplamente substituídos pelas benzodiazepinas, principalmente, devido à sua dependência física, tolerância e sintomas de abstinência graves. Estes fármacos são utilizados como anestésicos, antiepiléticos e hipnóticos-sedativos. Na epilepsia, os barbitúricos utilizados são o fenobarbital e a primidona (14).

Os barbitúricos atuam como moduladores alostéricos positivos e, em doses mais elevadas, como agonistas dos recetores GABA_A (133). O seu mecanismo de ação diminui a atividade neuronal através da interação com os recetores GABA_A, potencializando a transmissão gabaérgica; e podem também bloquear os recetores excitatórios do glutamato (14).

Após a administração prolongada do fenobarbital ou primidona, estes fármacos devem ser descontinuados gradualmente ao longo de várias semanas. Realça-se que os barbitúricos e as benzodiazepinas são os antiepiléticos mais frequentemente associados a crises epiléticas de abstinência aquando da descontinuação rápida (49).

3.3.2.1. Fenobarbital

O fenobarbital foi dos primeiros antiepiléticos a ser prescrito (desde 1912). Presentemente, a sua utilização tem vindo a diminuir, visto que está associado a mais efeitos indesejáveis sedativos e comportamentais quando comparado com os outros fármacos. Todavia, possui as suas vantagens, nomeadamente toxicidade sistémica relativamente baixa, tempo de semi-vida longo, pode ser administrado por via intravenosa e intramuscular, é de baixo custo e tem eficácia no estado de mal epilético em recém-nascidos (49). No **Anexo VIII**, é possível verificar que em recém-nascidos com convulsões, o fenobarbital é a 1.^a linha de tratamento, independentemente da etiologia (103).

De acordo com o INFOMED, as formas farmacêuticas comercializadas em Portugal são comprimidos e solução injetável. Segundo o RCM do fenobarbital Labesfal[®], 30 mg/2 ml, atualmente a sua utilização é na prevenção de (134): tremores parciais, que passam ou não secundariamente a generalizados; epilepsia generalizada; e convulsões febris na infância.

Os principais efeitos indesejáveis associados à sua utilização são depressão respiratória, hipotensão e pode deprimir o desenvolvimento cognitivo em crianças (14, 49, 134). Assim, com base na sua eficácia relativa e no seu perfil de toxicidade, o fenobarbital já não é utilizado como tratamento de 1.^a linha para qualquer tipo de convulsão, exceto para as convulsões neonatais. O fenobarbital continua a ser um agente de 2.^a ou 3.^a linhas para o tratamento de convulsões generalizadas e crises focais em qualquer idade, e é amplamente prescrito para bebés porque é mais fácil de usar e está associado a uma menor toxicidade sistémica em relação a outros antiepiléticos (49).

É um fármaco teratogénico, como tal a sua utilização deve ser evitada durante a gravidez, avaliando sempre muito bem o benefício/risco. Apresenta algumas interações farmacológicas com outros antiepiléticos, como o valproato de sódio / ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, topiramato e clobazam, entre outros (134).

3.3.2.2. Primidona

A primidona tem sido utilizada na prática clínica desde 1952. Este é considerado um barbitúrico do ponto de vista terapêutico, pois o seu efeito pode ser maioritariamente do fenobarbital, derivado da biotransformação hepática. No entanto, não pertence estritamente a esta classe (49).

A primidona é biotransformada predominantemente em fenobarbital e feniletilmalonamida (ambos com atividade anticonvulsivante) justificando, o facto da primidona ser teratogénica, assim como o fenobarbital. No início do tratamento, os efeitos indesejáveis mais frequentes incluem sonolência, tonturas e ataxia e podem desaparecer com a continuação do tratamento e/ou a redução da posologia. Ocasionalmente, podem ocorrer reações como perturbações visuais, náuseas, cefaleias, tonturas, vômitos, nistagmo e ataxia (14, 133).

As formas farmacêuticas existentes são em comprimidos (50 e 250 mg) e solução oral (xarope). O facto da sua solubilidade ser extremamente baixa, impede a administração parentérica (49).

Segundo o INFOMED, em Portugal, apenas é comercializado o Mysoline® (nome do medicamento comercial contendo primidona – comprimidos, 250 mg). Este fármaco deve ser administrado com precaução em crianças, não sendo atualmente a 1ª. linha de tratamento em nenhuma ocasião específica da epilepsia na população pediátrica. Ressalva-se que não é eficiente para o tratamento de ausências e de convulsões mioclónicas, que por vezes até podem ser agravadas (133).

3.3.3. Corticotropina

Os benefícios da ACTH e dos corticosteroides orais foram estabelecidos nas síndromes epiléticas de início precoce, e parecem ter um efeito benéfico único durante o período crítico do desenvolvimento cerebral. Desde então, estes fármacos têm sido utilizados em várias síndromes epiléticas em pediatria, incluindo, espasmos infantis (síndrome de West), síndrome de Lennox-Gastaut, outras epilepsias mioclónicas e a síndrome de Landau-Kleffner. Nos espasmos infantis, os seus benefícios já estão particularmente bem estabelecidos, reduzindo significativamente as crises epiléticas em 50 a 75% dos pacientes (49, 89).

3.3.3.1. Corticosteroides

Exemplos de corticosteroides utilizados na epilepsia infantil são a prednisona e a prednisolona. Com base numa revisão sistemática realizada em 2023, e numa outra efetuada em 2015, sobre o uso de corticosteroides para a epilepsia infantil, à exceção da síndrome de West, existe uma grande escassez de ensaios clínicos randomizados que apoiem o uso de corticosteroides orais noutras síndromes epiléticas infantis, limitando assim o seu uso (135, 136).

Estes fármacos, por vezes, podem ser preferidos devido à sua formulação oral e à menor incidência de efeitos indesejáveis graves, no entanto, quando utilizados a longo prazo podem ter um efeito anti-crescimento em crianças (136). E tal como acontece com a terapêutica com ACTH, é necessária uma avaliação laboratorial pré-tratamento (49).

Menciona-se que o NICE apenas recomenda o uso de prednisolona oral em dose elevada na síndrome de West, se a vigabatrina usada em monoterapia não mostrar melhoras dentro de 1 semana (48).

3.3.3.2. ACTH

Dados fisiológicos e farmacológicos indicam que a ACTH tem efeitos diretos na função cerebral, regulando a síntese, libertação, captação e metabolismo da dopamina, norepinefrina, acetilcolina, serotonina e GABA. Além disso, a hormona libertadora da ACTH (CRH) é um neuro-modulador excitatório, com efeitos anticonvulsivos potentes e específicos da idade pediátrica. Em cérebros imaturos, a CRH pode causar hiperexcitabilidade neuronal, convulsões e morte neuronal na amígdala e no hipocampo. Altos níveis de CRH no cérebro podem diminuir os níveis de ACTH, devido à dessensibilização dos recetores de CRH após ativação crónica, o que diminui os níveis de ACTH, e, de facto, baixos níveis de ACTH foram encontrados no líquido cefalorraquidiano de crianças com espasmos infantis. A ACTH tem um efeito de regulação sobre a CRH (efeito de *feedback* negativo), reduzindo a expressão do gene CRH em regiões específicas do cérebro (um efeito demonstrado na ausência de hormonas adrenais e alcançado apenas com o uso do fragmento 4 a 10 da ACTH). Antagonistas dos recetores de melanocortina bloquearam esse efeito, sugerindo que esses são os alvos da ACTH. Ao suprimir a expressão de CRH, possivelmente através da ação de fragmentos peptídicos da ACTH nos recetores melanocortina, a hiperexcitabilidade neuronal pode ser reduzida, melhorando os espasmos infantis. Mais recentemente, um mecanismo de ação anti-inflamatório tem sido proposto para explicar a eficácia da ACTH nos espasmos infantis (49).

De realçar que a atividade biológica da ACTH natural no cérebro pode diferir da ACTH sintética (como é o caso do tetracosactido) e, estes compostos podem aumentar a eficácia terapêutica da ACTH natural (49).

Em Portugal, é comercializado o Synacthen Depot[®] (nome comercial do medicamento contendo tetracosactido – ACTH sintética) sob a forma farmacêutica de suspensão injetável. Segundo o seu RCM, este medicamento tem indicação terapêutica nas doenças neurológicas para exacerbações agudas em doentes com esclerose múltipla e encefalopatia mioclónica infantil com hipsarritmia. Salienta-se que o álcool benzílico, excipiente, pode provocar reações tóxicas e reações anafilactoides nas crianças com menos de 3 anos de idade (137).

No **Anexo V** está representado o protocolo terapêutico para a ACTH na síndrome de West. Antes de se iniciar a terapêutica com ACTH, é importante realizar vários exames, nomeadamente perfil endócrino, hemograma completo, análise de urina, testes de função renal, níveis de cálcio e fósforo e níveis séricos de glucose, medição da pressão arterial, e efetua-se um ECG. O fármaco não é administrado se algum destes exames apresentarem resultados anormais. A neuroimagem de diagnóstico é indicada antes do início de ACTH ou corticosteroides devido à associação com ventriculomegalia. A pressão arterial deve ser medida diariamente em casa durante a primeira semana e, posteriormente, três vezes por semana. O controlo da hipertensão arterial é tentado com restrição de sal e terapia com amlodipina (bloqueador dos canais de cálcio), em vez da descontinuação do ACTH. O doente é monitorizado em ambulatório semanalmente durante o primeiro mês e depois quinzenalmente, com análises sanguíneas adequadas em cada visita. Os padrões de EEG em vigília e durante o sono são obtidos durante e após o início da ACTH para avaliar a resposta ao tratamento, uma vez que a resposta é normalmente observada numa semana ou duas após o início do fármaco (49).

Os protocolos de ACTH, em particular as formulações sintéticas de longa duração e alta dose, estão associados a uma taxa significativamente alta de efeitos indesejáveis (49). A sua toxicidade é similar à dos glicocorticoides e incluem hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, distúrbios emocionais e aumento do risco de infeções (derivado dos efeitos imunossupressores) (14).

3.3.4. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são os ansiolíticos mais usados em todo o mundo. São prescritos, principalmente, devido aos seus efeitos sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos, tendo por esse motivo indicação terapêutica no distúrbio de ansiedade aguda, distúrbio do sono e convulsões (14, 49).

Em 1965, utilizou-se pela primeira vez o diazepam para tratar o estado epilético em humanos. O clonazepam foi introduzido em 1970, principalmente como fármaco antiepilético, e o clobazam foi mais tarde desenvolvido como um antiepilético com efeitos sedativos mais reduzidos (49).

As benzodiazepinas exercem a sua ação farmacológica ao ligarem-se aos recetores do GABA_A (**Figura 3.3.4.1**). O recetor GABA_A possui um sítio de ligação às benzodiazepinas e estas por sua vez promovem a ligação do neurotransmissor, promovendo a condução dos aniões de cloreto. Conseqüentemente, a membrana neuronal fica hiperpolarizada, e desta forma a excitação neuronal é diminuída, dificultando o despoletar de mais potenciais de ação. Como não vai ocorrer o potencial da ação/impulso nervoso, estes fármacos apresentam um efeito depressor do SNC (14).

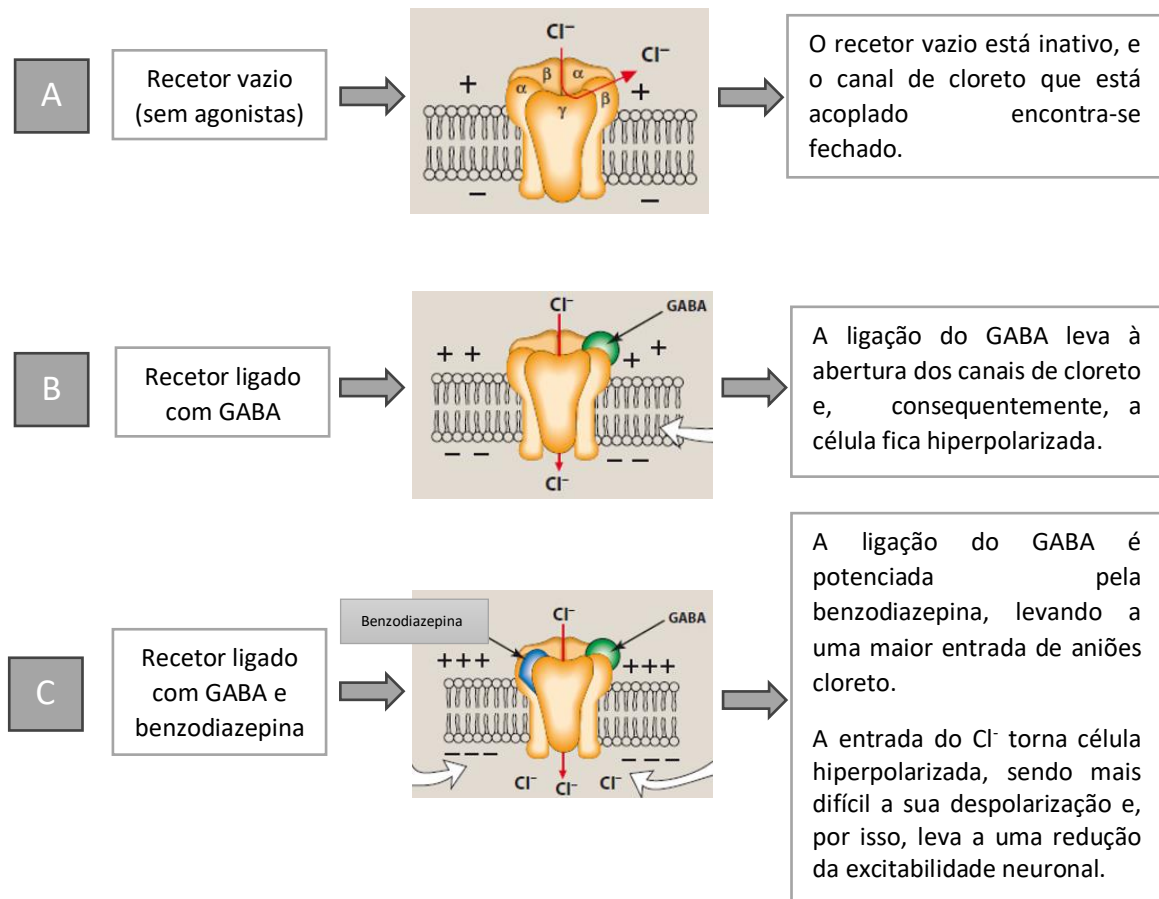


Figura 3.3.4.1. Diagrama esquemático do complexo canal ião cloreto-GABA-benzodiazepínico. Adaptado de (14).

As benzodiazepinas têm eficácia terapêutica no (49):

- Estado mal epilético, ou seja, tornaram-se agentes de escolha para a terapia inicial devido ao seu início rápido, eficácia comprovada e menor risco de cardiotoxicidade ou depressão respiratória em comparação com os barbitúricos. No **Anexo II** é possível verificar que as benzodiazepinas são a classe farmacológica recomendada no tratamento de 1.^a linha para o estado de mal convulsivo em idade pediátrica no serviço de urgência (44). E as alternativas recomendadas na maioria das *guidelines* são diazepam, midazolam e lorazepam, não havendo evidência robusta que permita distinguir estes três fármacos ao nível da eficácia, segurança e tolerabilidade (138);
- Convulsões agudas repetitivas (ocorrem com frequência em pacientes que retiram bruscamente a medicação antiepilética);
- Tratamento crónico da epilepsia como, por exemplo, o tratamento adjuvante de crises mioclónicas e outros tipos de crises generalizadas e em conjunto com perturbações de ansiedade (p. ex., o lorazepam melhorou o controlo de convulsões associadas a fatores de stress psicológico). No entanto, nestes casos o seu uso é limitado pelos seus efeitos sedativos e desenvolvimento de tolerância;

Os efeitos indesejáveis associados a esta classe terapêutica incluem comumente sedação, sonolência e tonturas. Também ocorre ataxia em doses elevadas, impedindo a realização de atividades que exijam coordenação motora como, por exemplo, condução de automóveis; e comprometimento cognitivo, quando usado de forma crónica. O álcool e outros depressores do SNC potencializam os efeitos hipnótico-depressivos das benzodiazepinas, como tal o seu uso concomitantemente deve ser evitado. O risco de tolerância, dependência física e psicológica é significativo, assim deve ser sempre avaliado o benefício/risco e de forma individual, não devendo ser administrado em crianças sem uma avaliação cuidadosa da necessidade de instituir esta terapêutica (14, 49).

Exemplos de fármacos benzodiazepínicos que são utilizados predominantemente para indicações de curto prazo (como é o caso do estado de mal epilético) são o lorazepam e o diazepam. Já o clonazepam e o clobazam são utilizados frequentemente no tratamento da epilepsia crónica (14, 49). Presentemente, o diazepam já existe em formulações que permitem a sua administração por via retal e por via intranasal, com o intuito de facilitar a sua utilização à população pediátrica e diminuir os efeitos indesejáveis associados (139).

3.3.5. Imunoterapia

A imunoterapia é a única opção de tratamento definitivo quando a etiologia da epilepsia é autoimune, uma vez que existe uma grande falta de resposta ao tratamento farmacológico direcionado para os sintomas, como o caso do tratamento com antiepiléticos e da cirurgia da epilepsia (49).

Os principais objetivos da abordagem imunoterapêutica são induzir a imunossupressão e manter essa resposta. Um protocolo publicado em 2014, reflete estes princípios, salientado que cada plano de imunoterapia é individualizado de acordo com a resposta ao tratamento farmacológico e o perfil de efeitos indesejáveis. As características clínicas e laboratoriais podem ajudar a prever a resposta à imunoterapia, nomeadamente a realização de exames de anticorpos antineuronais no soro e no líquido cefalorraquidiano (49, 140).

A FIRES é um exemplo de uma síndrome epilética na pediatria, em que se recorre a agentes imunomoduladores quando as etiologias infecciosas, metabólicas e estruturais são excluídas (100).

3.3.5.1. Corticosteroides / Imunoglobulina intravenosa

Os corticosteroides e a IgIV são ambos opções de 1.^a linha no tratamento com imunoterapia em epilepsia. Estas duas opções terapêuticas estão associadas a efeitos indesejáveis como o agravamento do controlo da diabetes em doentes diabéticos e a

meningite asséptica. No entanto, não existem estudos que comparem os riscos de cada imunoterapia, de modo que a abordagem inicial do tratamento deve ter em conta a preferência individual do paciente, assim como do médico, avaliando o benefício/risco de cada um (49).

De salientar que antes de iniciar a terapêutica o médico deve avaliar a gravidade da situação, para determinar a necessidade de passar posteriormente da imunoterapia de 1.^a linha para 2.^a linha (49).

3.3.5.2. Rituximab / Ciclofosfamida

Em pacientes com resposta terapêutica insuficiente ao tratamento de 1.^a linha da imunoterapia, recorre-se ao tratamento de 2.^a linha, no entanto, o rituximab ou a ciclofosfamida são apenas usados em pacientes com evidência de que a etiologia da epilepsia é autoimune (49).

3.3.5.3. Anacinra / Tocilizumab

Na FIRES, quando ainda não há certezas da etiologia da epilepsia, preferencialmente recorre-se à anacinra ou ao tocilizumab (100).

A anacinra é um antagonista dos recetores interleucina-1, aprovado para o tratamento da artrite reumatoide e outras condições inflamatórias, no entanto também tem potencial no tratamento da epilepsia, como a FIRES. Já o tocilizumab é um antagonista dos recetores interleucina-6 (141).

3.4. Fármacos recentes

A conferência EILAT (*Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices*) é muito interessante neste âmbito. Esta consiste numa série de palestras científicas, organizada a cada 2 anos sobre novos medicamentos antiepiléticos e dispositivos, cujo objetivo é discutir os avanços mais recentes, incluindo novos alvos moleculares e novos tratamentos para as síndromes epiléticas graves e raras. Na Conferência XVI da EILAT, realizada Madrid em 2022, foram apresentados cinco fármacos em desenvolvimento pré-clínico ou clínico inicial (fase 1), nomeadamente, GAO-3-02, GRT-X, NBI-921352 (anteriormente XEN901), OV329 e XEN496 (nova formulação granular pediátrica de retigabina/ezogabina). No **Anexo X** está disponível a lista de todos os medicamentos apresentados com os respetivos mecanismos de ação (142).

Os fármacos antiepiléticos mais recentes ainda estão muito associados a incertezas, particularmente sobre os riscos associados, ressaltando que o elevado custo e a disponibilidade são as principais preocupações. Para além disso, há também considerações farmacocinéticas e farmacodinâmicas peculiares para a idade pediátrica, particularmente no contexto de síndromes epiléticas dependentes da idade e da medicina de precisão (143). Existem várias opções de tratamento recente, nomeadamente o canabidiol (síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut) e a fenfluramina (síndrome de Dravet) (74).

O relatório da conferência EILAT de 2020 incluiu os seguintes fármacos: anacinra, cenobamato, CVL-865, fenfluramina e ganaxolona, todos com modos de ação inovadores em comparação com os antiepiléticos mais antigos.

O cenobamato foi aprovado pela FDA em 21 de novembro de 2019 para o tratamento de convulsões de início parcial (focal) em adultos, e a solução oral de fenfluramina, que foi aprovada pela FDA em 25 de junho de 2020, para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet em pacientes com 2 anos ou mais (141). Existe uma tendência crescente para direcionar a descoberta e o desenvolvimento inicial de fármacos para doenças raras em que existe uma necessidade emergente de terapêuticas farmacológicas, ao invés de se destinarem ao tratamento de epilepsias

comuns, que ainda estão associadas uma carga significativa de resistência aos medicamentos.

3.4.1. Canabinoides

Nas últimas décadas, tem havido um interesse crescente na terapêutica de medicamentos contendo canabidiol devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antieméticas, antipsicóticas e antiepiléticas. O uso de medicamentos à base de canabinoides diferem de país para país. Na UE, o canabidiol, ao contrário do THC, não é uma substância controlada e, de acordo com a legislação da UE, os produtos não devem conter mais de 0,2% de THC. Os médicos que ponderem prescrever agentes canabinoides devem estar plenamente cientes da legislação da sua localização geográfica específica (144, 145).

A efetividade dos canabinoides no tratamento da epilepsia em pediatria é apoiada por vários ensaios clínicos randomizados que envolvem crianças com a patologia, tratadas com produtos à base de canábis, no clinicaltrials.gov ID: NCT02091206, NCT02091375, NCT02224560 e o NCT02224690. Foi possível concluir que o canabidiol é eficaz na redução de crises epiléticas com síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, e com resistência farmacológica. No entanto, todos os ensaios clínicos randomizados aqui referidos envolvem o uso do Epidyolex®, como tal os resultados não devem ser extrapolados para outras preparações farmacêuticas (124). Atualmente, o seu potencial continua a ser avaliado, e uma meta-análise muito recente (realizada em 2023) confirma as indicações terapêuticas do canabidiol supracitadas (146).

O medicamento comercial que contém canabidiol denomina-se de Epidyolex® (144). No **Anexo XI** estão representados todos os medicamentos contendo canabinoides aprovados no mercado farmacêutico (147).

3.4.1.1. Canabidiol (Epidyolex®)

Em junho de 2018, a FDA aprovou o canabidiol (**Figura 3.4.1.1.1**) como um fármaco antiepilético adjuvante para pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e Dravet com mais de 2 anos de idade (148). Posteriormente, o Epidyolex® foi aprovado pela EMA em setembro de 2019 em associação com o clobazam para tratar doentes a partir dos 2 anos de idade com síndrome de Lennox-Gastaut ou *síndrome de Dravet*, mas também pode ser usado na terapêutica adjuvante de convulsões associadas ao complexo de esclerose tuberosa para doentes a partir dos 2 anos (149).

Está disponível sob a forma de solução oral contendo 100 mg de canabidiol por ml, e segundo a base de dados do INFOMED não está comercializado em Portugal (150). É uma vez que tem indicação terapêutica para doenças raras, é designado de medicamento órfão (149).

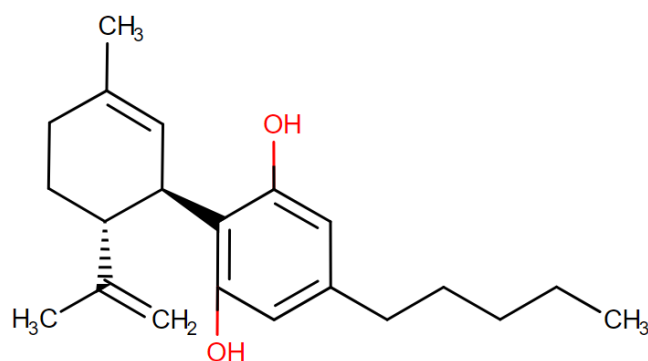


Figura 3.4.1.1.1. Estrutura química do canabidiol (C₂₁H₃₀O₂). Adaptado de (151).

Segundo o RCM do Epidyolex®, os mecanismos precisos pelos quais o canabidiol exerce os seus efeitos anticonvulsivantes em humanos são desconhecidos. Todavia, sabe-se que o canabidiol reduz a hiperexcitabilidade neuronal através da modulação do cálcio intracelular através de canais do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) e do recetor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1), e acredita-se que o canabidiol também atue na adenosina (um mensageiro químico no cérebro que

desempenha um papel importante na supressão de convulsões) através da captação de adenosina através do transportador de nucleosídeos 1 equilibrativos (ENT-1) (150).

No que diz respeito à segurança, este fármaco é geralmente bem tolerado, sendo a maioria dos efeitos indesejáveis ligeiros a moderados e melhorando com a manutenção do tratamento ou a redução da dose (124, 144). Os mais frequentes são sonolência, diminuição do apetite, diarreia, piroxia, fadiga e vômitos. E a causa mais comum que levou à descontinuação do tratamento foi o aumento dos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas, isto é, as transaminases (150). Este risco associado a problemas hepáticos deve ser controlado através de uma monitorização hepática regular (149).

3.4.2. Cenobamato

A 28 de janeiro de 2021, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA concedeu o parecer positivo, recomendando a concessão de uma AIM para o medicamento Ontozry[®] (nome comercial do medicamento contendo cenobamato) (152). Este fármaco (**Figura 3.4.2.1**) está sujeito a monitorização adicional (simbolicamente representado com um triângulo preto invertido) (153).

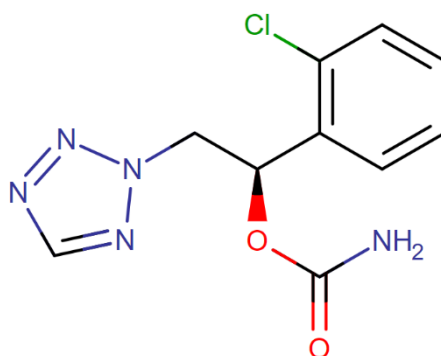


Figura 3.4.2.1. Estrutura química do cenobamato (C₁₀H₁₀ClN₅O₂). Adaptado de (154).

O cenobamato é utilizado no tratamento de crises epiléticas que têm início numa zona específica do cérebro (convulsões de início focal), incluindo aquelas que acabam por se alastrar a todo o cérebro (generalização secundária), como terapêutica adjuvante em adultos com crises não controladas, apesar de terem experimentado pelo menos dois outros tratamentos. Segundo o RCM, a segurança e eficácia do medicamento Ontozry®, em crianças entre os 0 meses e os 18 anos de idade, não foram ainda estabelecidas”, no entanto a EMA diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento num ou mais subgrupos da população pediátrica com epilepsia (153).

Este fármaco apresenta um mecanismo de ação único, duplo e complementar. Isto é, combina a modulação alostérica positiva do recetor GABA_A num local de ligação não benzodiazepínico, com um bloqueio significativo e preferencial da corrente de sódio persistente e o aumento do estado inativo dos canais de Na⁺ dependentes da voltagem (141).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados a este fármaco são sonolência, dor de cabeça e problemas em manter o equilíbrio. E é contraindicado em doentes com síndrome de intervalo QT curto familiar, uma doença genética rara que pode causar um ritmo cardíaco irregular (153).

3.4.3. Fenfluramina

A 18 de dezembro de 2020, a Fintepla® (nome comercial do medicamento contendo a fenfluramina – **Figura 3.4.3.1**) recebeu uma AIM válida para toda a EU, estando sujeito a monitorização adicional (simbolicamente representado com um triângulo preto invertido) (155).

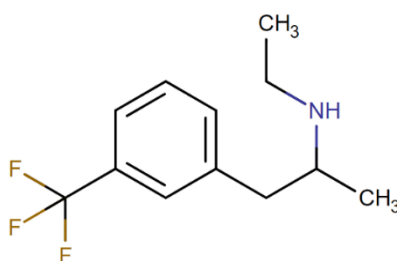


Figura 3.4.3.1. Estrutura química da fenfluramina (C₁₂H₁₆F₃N). Adaptado de (156).

A fenfluramina é um medicamento órfão, utilizado em associação com outros fármacos para a epilepsia no tratamento de doentes a partir dos 2 anos de idade na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut (síndromes epiléticas que têm início na infância e continuam na vida adulta) (155, 157).

A fenfluramina atua através do agonismo em múltiplos recetores da serotonina (isto é, 5-HT_{1D}, 2^a e 2C) nas vias serotoninérgicas centrais e através da modulação positiva dos recetores sigma-1, oferecendo assim, uma nova opção terapêutica com um mecanismo de ação único (85, 155, 157).

De salientar que este fármaco é contraindicado em doentes com problemas cardíacos ou pulmonares, nomeadamente a doença cardíaca valvular ou a hipertensão pulmonar, e em doentes que tenham utilizado inibidores da monoaminoxidase pelo menos nas duas últimas semanas (157).

3.4.4. Ganaxolona

A 25 de maio de 2023, o CHMP emitiu parecer favorável, recomendando a concessão de AIM para o Ztalmy[®] (nome comercial do medicamento contendo a ganaxolona) (158). Trata-se de um medicamento órfão e na **Figura 3.4.4.1** está representada a estrutura química do fármaco (158).

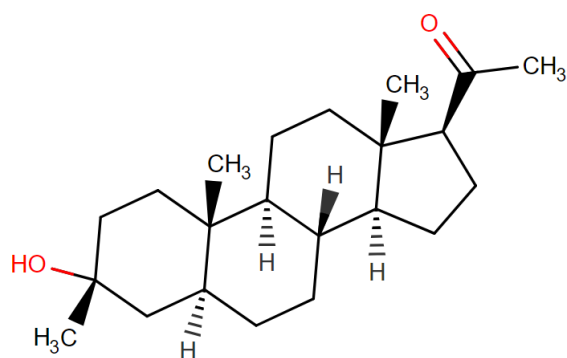


Figura 3.4.4.1. Estrutura química da ganaxolona (C₂₂H₃₆O₂). Adaptado de (159).

Este fármaco foi o primeiro a ser aprovado pela FDA para o tratamento adjuvante de crises epiléticas associadas ao distúrbio da deficiência de ciclina dependente de quinase do tipo 5 (CDKL5) em crianças e adolescentes com idade superior ou igual a 2 anos, e estará disponível na forma farmacêutica de suspensão oral, 50 mg/ml, de forma a facilitar as tomas para a população pediátrica (158, 160, 161).

O seu mecanismo exato não se sabe ao certo, no entanto, a ganaxolona é um análogo sintético 3 β -metilado da alopregnanolona, e este liga-se aos recetores GABA, reduzindo a atividade elétrica do cérebro, e consequentemente as crises epiléticas associadas ao distúrbio da deficiência de CDKL5 (141, 158, 161).

Segundo a EMA, os benefícios do medicamento Ztalmy[®] residem na sua capacidade de reduzir a frequência das convulsões associadas à síndrome da deficiência de CDKL5, conforme demonstrado num estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em crianças e adolescentes. Os seus efeitos indesejáveis mais comuns são sonolência e pirexia (158).

3.5. Novas abordagens terapêuticas

3.5.1. Administração intracerebroventricular

A administração intracerebroventricular (ICV) para a terapêutica antiepilética está a ser cada vez mais explorada. Esta via ultrapassa a barreira hematoencefálica (BHE), permitindo assim a administração de terapêuticas que estão limitadas ao cérebro, reduzindo simultaneamente o risco de efeitos indesejáveis sistémicos (162). Em 2020 foi realizado o primeiro ensaio clínico em humanos cuja administração contínua de um fármaco antiepilético foi por esta via. Este ensaio foi efetuado em 5 indivíduos adultos (clinicaltrials.gov ID: NCT02899611), com o intuito de tratar convulsões focais fármaco-resistentes, consistindo na administração a longo prazo do ácido valpróico no líquido cefalorraquidiano. O estudo demonstrou que apesar dos níveis elevados de valproato de sódio no líquido cefalorraquidiano, a administração ICV de um antiepilético é um procedimento seguro e bem tolerado em humanos,

fornecendo um primeiro passo importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (163).

Atualmente, são inúmeros os ensaios clínicos que procuram avaliar a administração ICV de terapêuticas antiepiléticas, nomeadamente o [clinicaltrials.gov ID NCT05419492](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05419492) (Fase 1 /2), cujo objetivo é avaliar a segurança e a eficácia da administração única de ETX101 por via intravenosa em bebês e crianças com síndrome de Dravet (164). O ETX101 é um vetor AAV (vírus adeno-associado) recombinante com um elemento regulador GABAérgico e um fator de transcrição modificado, destinado a aumentar a transcrição de SCN1A, restaurando assim a função inibitória GABAérgica (162).

A administração ICV de terapêutica antiepilética quando comparada com outras vias destinadas a contornar a BHE tem a vantagem de conseguir concentrações elevadas de fármacos em estruturas anatómicas periventriculares que podem gerar ou modular a atividade epiléptica. Todavia, apresenta algumas desvantagens, como risco de lesão devido à necessidade de atravessar o parênquima, potenciais efeitos indesejáveis sistêmicos devido à absorção pelo sangue, entre outros. No **Anexo XII** encontra-se a comparação das vantagens e desvantagens da administração ICV da terapêutica antiepilética com outras vias de administração, também destinadas a contornar a BHE (162).

4. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

4.1. Dieta cetogénica

A dieta cetogénica é um tratamento não farmacológico com eficácia para o tratamento da epilepsia fármaco-resistente em crianças e adultos. Consiste numa dieta rica em lípidos (gordura), pobre em hidratos de carbono (açúcares) e limitada em proteínas. Assim, com a dieta cetogénica é possível fornecer uma grande quantidade de lípidos ao organismo levando à produção corpos cetónicos. Consequentemente, esses corpos cetónicos alteram o metabolismo energético do cérebro, modificam os neurotransmissores predominantes, particularmente maior produção de GABA (neurotransmissor inibitório), apresentam ação anti-inflamatória e estabilizam a membrana neuronal, diminuindo assim a possibilidade de se gerar crises epiléticas (165-167).

Tal como acontece com os diferentes antiepiléticos, a dieta cetogénica funciona apenas para determinados tipos de epilepsia, síndromes epiléticas e etiologias. No que diz respeito às síndromes epiléticas na população pediátrica, pode ser utilizada para a (48, 166, 168): síndrome de Lennox-Gastaut (40); síndrome de Dravet, em 2.^a linha (39); síndrome de West, em 2.^a linha; síndrome de Doose, em 2.^a linha (monoterapia ou terapia adicional) (97); e FIRES, em 2.^a linha (altamente recomendado devido aos efeitos anti-inflamatórios) (100).

Muito raramente a dieta cetogénica é utilizada como 1.^a linha do algoritmo de tratamento para as síndromes epiléticas em pediatria. Contudo, é o tratamento de eleição para a epilepsia relacionada com a síndrome de deficiência do transportador de glicose 1, o GLUT-1, e a síndrome de deficiência de piruvato desidrogenase (21).

A dieta cetogénica deve ser prescrita por um médico e cuidadosamente monitorizada por um nutricionista, especialmente na população pediátrica ou outros doentes com elevado risco de deficiência nutricional. Antes da dieta cetogénica ser iniciada, é necessária uma avaliação do doente pelo médico e nutricionista, incluindo análises ao sangue e urina. No caso das crianças, pode até mesmo ser necessário um internamento curto para iniciar a dieta. Posteriormente, é necessária uma

monitorização periódica, isto é, aos 15 dias, 1 mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses e 24 meses após a implementação da dieta. Em cada uma dessas visitas é realizada uma avaliação nutricional, uma avaliação médica, assim como um estudo analítico sanguíneo, urinário e EEG (165, 166).

A dieta cetogénica não é uma dieta equilibrada, como tal, está associada a efeitos indesejáveis e desequilíbrios nutricionais. A curto prazo os efeitos indesejáveis da dieta cetogénica podem incluir hipoglicemia, sonolência, náuseas, vômitos, diarreia ou obstipação. Por sua vez, quando a dieta cetogénica é utilizada a longo prazo, está associada a efeitos indesejáveis mais graves, como o atraso de crescimento, aumento dos níveis de gordura no sangue, formação de cálculos renais, alterações na estrutura óssea, entre outras. Devido a estes efeitos indesejáveis correlacionados com a dieta cetogénica é aconselhado que as crianças façam suplementação de cálcio e vitamina D, no entanto, existem opiniões divergentes (165, 166).

4.2. Cirurgia ressetiva da epilepsia

A cirurgia da epilepsia refere-se a um procedimento neurocirúrgico cujo objetivo principal é melhorar o controlo das crises epiléticas, quando estas são fármaco-resistentes (48). A epilepsia refratária em crianças é frequentemente derivada de lesões cerebrais congénitas ou adquiridas precocemente durante a fase de crescimento e desenvolvimento cerebral. Estas lesões cerebrais podem ser (49): sem anomalias identificadas na ressonância magnética; ou com anomalias identificadas na ressonância magnética, nomeadamente esclerose hipocampal, malformações do desenvolvimento cortical, malformações vasculares (síndrome de Sturge-Weber) e Síndrome de Rasmussen (**Quadro 2.3.1**), hamartomas hipotalâmicos, displasia cortical focal, tumores de baixo grau associados à epilepsia, distúrbios de migração neuronal, complexo esclerose tuberosa, e contusões cerebrais de lesões craniana anteriores (48, 49).

Contudo, ambos os casos são candidatos a cirurgia ressetiva da epilepsia para lesões precoces.

Segundo o livro *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* recomendado pela ILAE, a idade ideal para a cirurgia pode ser a idade mais precoce, desde que os critérios de seleção habitual para a cirurgia sejam cumpridos. Esses critérios são baseados em três questões críticas: “a cirurgia é justificada? Funciona? É segura?” Se a resposta for sim a todas as perguntas, a cirurgia deve ser realizada o mais cedo possível. A cirurgia em crianças pode ser justificada com epilepsia grave, com o intuito de diminuir a frequência das crises epiléticas e os efeitos indesejáveis associados à politerapia farmacológica, e aproveitar o período de plasticidade neuronal para maximizar o potencial de desenvolvimento (49).

A população pediátrica com epilepsia é heterogénea, como tal muitos fatores devem ser tidos em conta. Os resultados devem enfatizar melhorias no controlo das crises epiléticas, nos problemas cognitivos e de desenvolvimento e na qualidade de vida dos doentes e dos prestadores de cuidados. O benefício/risco da cirurgia deve ser avaliado, ou seja, o risco de crises epiléticas contínuas não controladas sem uma cirurgia adequada (49). Salienta-se que vários estudos (incluindo estudos antigos) já demonstraram que uma cirurgia de epilepsia bem-sucedida melhora a qualidade de vida em crianças com convulsões intratáveis (169).

4.3. Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago é uma terapia neuromoduladora, também denominada de cirurgia paliativa (49). Esta consiste num procedimento médico no qual um dispositivo eletrónico é implantado no corpo para estimular o nervo vago. O dispositivo consiste num gerador de impulsos que é implantado subcutaneamente sob a clavícula esquerda e ligado a um fio condutor com dois elétrodos estimuladores helicoidais colocados à volta do nervo vago esquerdo, distal ao nervo laríngeo recorrente. Embora o mecanismo de ação exato da estimulação do nervo vago na epilepsia não seja totalmente compreendido, acredita-se que os impulsos elétricos modulam a atividade cerebral, reduzindo a excitabilidade neuronal. Essa modulação pode ajudar a prevenir ou a interromper a propagação das descargas elétricas anormais que causam as convulsões (170).

As diretrizes da ILAE e do NICE referem que a estimulação do nervo vago pode ser utilizada como terapêutica adjuvante em adultos ou crianças com epilepsia fármaco-resistente (focal ou generalizada) que tenham poucas opções terapêuticas ou não sejam elegíveis para cirurgia ressetiva (ou esta não tiver sido bem-sucedida)(48, 170, 171).

No contexto da epilepsia em pediatria, a estimulação do nervo vago tem sido usada como uma terapêutica adjuvante para controlar as convulsões em crianças que não respondem adequadamente aos fármacos antiepiléticos. Deve-se, assim, apenas recorrer a esta intervenção cirúrgica quando os tratamentos de 1ª e 2ª linhas não resultam, inclusive a dieta cetogénica. Portanto, é comumente utilizada como última linha no algoritmo de tratamento (14, 48, 172).

Alguns exemplos da aplicabilidade da estimulação do nervo vago na epilepsia em pediatria são a síndrome de Lennox-Gastaut (40, 173), a síndrome de Dravet (39, 172), e a FARES (pode ser eficaz para a fase pós-aguda) (98).

Particularizando a síndrome de Lennox-Gastaut, em 2013, uma revisão da *Cochrane* avaliou vários ensaios clínicos controlados e aleatorizados com topiramato, lamotrigina, felbamato, clobazam, rufinamida e ácido valpróico para controlar as crises epiléticas. Todavia, esta revisão concluiu que nenhum fármaco usado em monoterapia teve eficácia elevada, e a redução global das crises epiléticas situou-se entre 19 e 33%. E é neste contexto que se deve recorrer à estimulação do nervo vago, com o intuito de reduzir ou aliviar a frequência ou gravidade das crises epiléticas (174). Sublinha-se que a estimulação do nervo vago não é um tratamento curativo para a epilepsia, mas sim uma opção terapêutica adicional. A decisão de usar a estimulação do nervo vago em crianças com epilepsia é tomada por uma equipa médica especializada e baseia-se numa avaliação individualizada de cada caso (48, 170).

Por último, é ainda importante evidenciar que existem vários estudos que indicam que a estimulação do nervo vago em combinação com a dieta cetogénica em pacientes com epilepsia fármaco-resistente é bem tolerada e reduzem mais a frequência das crises epiléticas do que quando utilizadas isoladamente (175).

4.4. Cirurgia de estimulação cerebral

A cirurgia de estimulação cerebral é uma alternativa terapêutica, feita a partir de um equipamento mecânico. Esta prática é feita com o auxílio de um aparelho que é dividido em três partes (24):

- Elétrodos: estes polos são inseridos no cérebro, em dois pequenos orifícios;
- Gerador de impulsos: este neurotransmissor envia a corrente elétrica para os elétrodos;
- E cabos extensão: são a ligação entre os dois pontos anteriores.

Este procedimento aplica de forma localizada e direta uma corrente elétrica no cérebro com o propósito de suprimir o início de uma crise ou evitar que se propague. Esta medida não farmacológica destina-se a pessoas que sofrem de crises epiléticas e já recorreram ao tratamento farmacológico. Os resultados têm sido positivos para pessoas com epilepsia refratária, já que nos casos estudados 43% dos doentes diminuíram as crises em 50% (24).

5. MONITORIZAÇÃO DA EPILEPSIA

No tratamento da epilepsia, a adesão à terapêutica farmacológica é um problema, pois trata-se de uma terapêutica a longo prazo e muitos fármacos têm efeitos indesejáveis associados (8). A monitorização da doença em crianças e jovens com epilepsia deve ser, sempre que possível, discutida com os familiares e cuidadores, sendo importante haver revisões regulares, pelo menos de 12 em 12 meses (48).

A monitorização da terapêutica farmacológica deve ser considerada sempre que há crises epiléticas descontroladas, efeitos indesejáveis da medicação, risco de SUDEP, condição clínica que necessita de uma supervisão mais estreita (p. ex., a gravidez ou a insuficiência renal) e fraca adesão à terapêutica (48).

O acompanhamento de pessoas com diagnóstico de epilepsia implica o registo da frequência das crises epiléticas, do tipo de crise, dos fármacos prescritos, como esses fármacos afetam o estado da pessoa, a avaliação das comorbilidades e, se necessário,

rever o diagnóstico. Por vezes, pode ser necessário fazer ajustamentos que melhorem a qualidade de vida do paciente e o bem-estar geral. Na prática clínica, é efetuada uma monitorização regular das crianças e dos jovens (48).

5.1. Monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos

A monitorização terapêutica de fármacos é definida pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* como “uma especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar os cuidados assistenciais prestados ao doente, mediante o ajuste individual da dose de fármacos, para os quais a experiência clínica ou os ensaios clínicos demonstraram melhorar o resultado clínico, na população em geral ou em subpopulações específicas” (176). Na prática clínica, refere-se à monitorização de concentrações de fármacos como o objetivo de ajustar e individualizar a farmacoterapia, para otimização da terapêutica farmacológica (**Figura 5.1.1**). Envolve uma equipa multidisciplinar, isto é, farmacêuticos, médicos, enfermeiros e analistas clínicos. Atualmente, já existem recomendações para a monitorização terapêutica de fármacos antiepiléticos (176, 177).

A especificidade e complexidade da epilepsia em conjunto com a variabilidade farmacocinética dos fármacos antiepiléticos, leva a que estes sejam considerados uma classe terapêutica onde a aplicabilidade de monitorização terapêutica é útil na prática clínica (105). Isto deve-se ao facto desta terapêutica ser utilizada em profilaxia e a ocorrência de crises epiléticas serem irregulares e imprevisíveis e, para além disso, não se encontram disponíveis marcadores laboratoriais para avaliar a eficácia clínica ou até mesmo a toxicidade destes fármacos (110). Como tal, existem situações específicas em que existe uma maior necessidade de monitorizar as concentrações dos antiepiléticos, principalmente na população pediátrica, nas mulheres grávidas e nos idosos, visto que têm necessidades posológicas diferentes devido a alterações na fisiologia e, consequentemente, na farmacocinética.

Nas crianças, as alterações fisiológicas causam mudanças rápidas na farmacocinética durante a infância. Para a maioria dos fármacos antiepiléticos que foram estudados em bebés mais jovens (dos 6 meses até aos 6 anos de idade), a depuração é alta e o volume de distribuição também sofre alterações (74, 178). O impacto clínico nos bebés e crianças, muitas vezes, consiste em precisarem de uma dose mais elevada por quilograma de peso corporal quando comparadas com as crianças mais velhas e os adolescentes. Esta extensa variabilidade farmacocinética durante o desenvolvimento torna complicado prever doses terapêuticas ótimas, e a monitorização terapêutica de fármacos nesta faixa etária é particularmente útil. Já em crianças mais velhas e adolescentes, a farmacocinética é semelhante à população adulta (74). Em 2008, a ILAE forneceu diretrizes de boas práticas na monitorização terapêutica de fármacos utilizados na epilepsia (179).

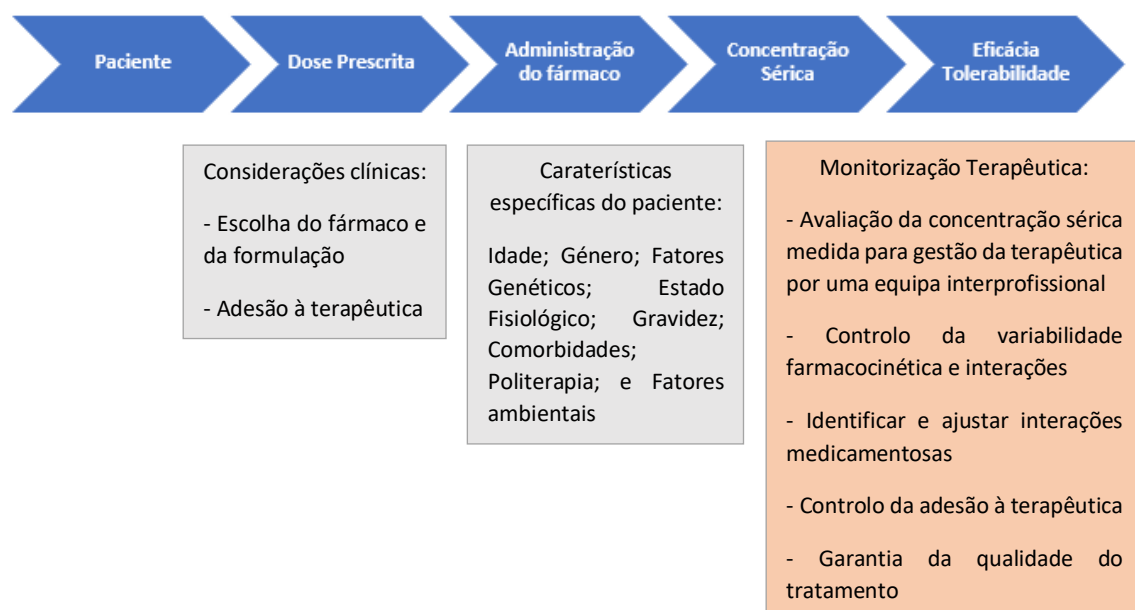


Figura 5.1.1. Etapas desde a prescrição de um antiepilético até à utilização adequada e à monitorização das concentrações séricas, tendo em conta as características específicas do paciente, como a adesão, a variabilidade farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética. Adaptado de (74).

Dependendo dos fármacos alvo de monitorização terapêutica, pode ser de maior interesse determinar as concentrações mínimas (C_{\min}), as concentrações máximas (C_{\max}), as concentrações médias ($C_{\text{méd}}$) ou a área sobre a curva (AUC). No caso particular dos antiepiléticos, é vantajoso determinar a C_{\min} . Salientando que, o momento da colheita é influenciado pela via de administração, e, na administração por via oral, as colheitas são geralmente efetuadas em vale (C_{\min}), com o intuito de proporcionar informação mais útil, já que os processos de absorção têm influência mínima (177).

O valproato de sódio / ácido valproico, a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital e a lamotrigina são exemplos de fármacos antiepiléticos sujeitos a monitorização terapêutica com base nas suas concentrações (110, 177).

5.2. Monitorização de tecnologias digitais de saúde

A epilepsia é uma doença neurológica associada a riscos de lesões cerebrais e morte (incluindo a SUDEP), sendo, por vezes, fatais na população pediátrica, quando não controladas. As tecnologias digitais de saúde podem ter o potencial de facilitar a autogestão da doença, designadamente na adesão à terapêutica e para diminuir os seus riscos associados (48, 180).

As tecnologias digitais de saúde vão desde dispositivos de vigilância (p. ex., monitores noturnos), dispositivos portáteis de deteção imediata de crises epiléticas (p. ex., relógios) a diários eletrónicos das crises (p. ex., aplicações informáticas) (48, 180).

No sentido de avaliar a eficácia clínica e económica das tecnologias digitais de saúde, o NICE realizou uma revisão da literatura. A evidência de ensaios clínicos aleatorizados favoreceu a utilização de aplicações para telemóvel com a função de um lembrete para a toma da medicação antiepilética (os utilizadores da aplicação tinham quase duas vezes mais probabilidades de aderir à terapêutica farmacológica). No entanto, o curto período de seguimento (três meses) foi destacado como uma lacuna, dada a importância da adesão contínua durante um período mais longo na epilepsia. Foi também referido que os telemóveis e os dispositivos portáteis podem monitorizar as alterações do ritmo cardíaco (um indicador de uma possível crise epilética iminente),

pelo que futuramente pode haver um desenvolvimento de sistemas de notificação como ferramentas de alerta (180). Um outro estudo recente mostrou que é possível a detecção automatizada de convulsões focais por algoritmos baseados na variabilidade da frequência cardíaca, utilizando um monitor cardíaco subcutâneo implantável, conhecido por *Confirm Rx™* (Abbott). Contudo, é importante referir que nem todos os pacientes podem beneficiar desta inovação, e ainda são necessários mais estudos para averiguar a sua utilidade (181).

Atualmente, já existe uma aplicação para usuários do *Apple Watch*, a *EpiWatch*, em que o intuito é permitir monitorizar com precisão e em tempo real o começo e a duração das crises epiléticas, estabelecendo uma relação entre os episódios e a medicação. Sendo que, no início de uma crise epilética é possível enviar um alerta automático para um familiar ou prestador de cuidados de saúde. No entanto, a utilização de aplicações e outros dispositivos de autogestão, por vezes, podem fornecer falsos alarmes aos utilizadores, podendo levar a uma ansiedade excessiva e desnecessária, bem como a atrasos nos cuidados de saúde. Esta é uma área de investigação emergente devido ao aumento da disponibilidade e variedade de tecnologias, mas neste momento, ainda não se sabe se a sua utilização melhora os resultados terapêuticos para os pacientes com epilepsia, inclusive a população pediátrica. Como tal, é importante as futuras normas orientadoras fornecerem recomendações sobre quando é que determinadas tecnologias de saúde podem ser benéficas, e advertir sobre as suas limitações (182).

6. PAPEL DO FARMACÊUTICO

A epilepsia é uma doença crónica, e a terapêutica farmacológica é a base do tratamento, logo quando há uma fraca adesão à terapêutica farmacológica podem ser desencadeadas crises epiléticas, que acarretam várias consequências. Como tal, a não adesão ao tratamento farmacológico representa um problema, e o envolvimento do farmacêutico na educação e no aconselhamento é crucial. No que diz respeito à população pediátrica é também essencial o farmacêutico envolver os pais/cuidadores no seu aconselhamento para o sucesso do tratamento.

Na monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos, o farmacêutico desempenha diversas funções, nomeadamente identificar/selecionar indicações apropriadas para monitorização terapêutica, fármacos elegíveis, amostra a colher e tempos de amostragem adequados, os fatores que podem afetar a farmacocinética dos fármacos-alvo, informações clínicas que permitam avaliar e interpretar as concentrações de fármacos, emitir recomendações posológicas adequadas para cada utente e comunicar com os outros profissionais de saúde (177).

São vários os estudos realizados que têm demonstrado que o farmacêutico desempenha um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde a doentes pediátricos com epilepsia, e por esse mesmo motivo deve ser incluído na equipa de cuidados de saúde destes doentes (183).

Um estudo realizado no Centro Médico do Hospital Infantil de Cincinnati, demonstrou a existência de várias barreiras na epilepsia pediátrica, nomeadamente dificuldade em deglutir medicamentos, esquecimento e recusa na toma dos fármacos prescritos, sendo que a fraca adesão à terapêutica foi justificada como “desgosto do sabor” e “esquecimento do cuidador” (184). Estas duas barreiras na adesão ao tratamento farmacológico podem ser contornadas com intervenções farmacêuticas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Os farmacêuticos podem nomeadamente aromatizar os xaropes (soluções orais) para torná-los mais atraentes para as crianças mais novas e aconselhar os cuidadores a criar lembretes, como alarmes nos telemóveis para os horários de administração dos medicamentos.

Uma intervenção educacional realizada na “KK Women’s and Children’s Hospital, Singapore” demonstrou o impacto do aconselhamento farmacêutico nos cuidadores de pacientes com epilepsia pediátrica. Nesta intervenção os farmacêuticos trabalharam em conjunto com os neurologistas, de modo a personalizar o aconselhamento aos pacientes, educando os cuidadores sobre a epilepsia e a administração dos medicamentos. Primeiramente, os pacientes e os cuidadores consultaram o neurologista e, posteriormente, iam para uma sala separada para receber o aconselhamento farmacêutico. Duas semanas depois, o farmacêutico fez um acompanhamento com o cuidador por via telefónica, com o intuito de verificar a adesão à terapêutica, os efeitos indesejáveis e as características das crises epiléticas (caso tivessem ocorrido). Este estudo demonstrou que o aconselhamento por um farmacêutico melhorou a confiança dos cuidadores na administração de fármacos antiepiléticos, levando a uma melhor adesão à terapêutica (185).

Um outro estudo mais antigo, realizado em 2009, inquiriu 75 doentes com epilepsia a responderem a um questionário sobre o papel e o potencial que os farmacêuticos comunitários desempenham/poderiam desempenhar no seu aconselhamento. Os resultados indicaram que os pacientes procuram comumente o seu farmacêutico para informações sobre interações medicamentosas (65%) e efeitos indesejáveis (56%). Já para funções que o farmacêutico tem, mas ainda não estão bem estabelecidas na população, como a adesão aos fármacos antiepiléticos, a consciencialização do impacto da doença no seu estilo de vida e o acompanhamento farmacoterapêutico, as percentagens ficaram um pouco aquém do suposto (186).

Assim, tanto os farmacêuticos como os pacientes devem esforçar-se por formar melhores elos, que lhes permitam tirar partido das oportunidades existentes para melhorar os resultados terapêuticos.

O farmacêutico deve dispor de um conjunto de competências em farmacologia, farmacoterapia, farmacocinética e metodologias associadas à monitorização terapêutica dos fármacos (177). Assim, a formação contínua profissional é muito importante. A OMS através do Programa de Ação para as Lacunas na Saúde Mental elaborou diretrizes para a gestão das perturbações mentais e neurológicas (incluindo a epilepsia), que podem ser utilizadas e consultadas por não especialistas da epilepsia que

prestam cuidados de saúde e até neurologistas com experiência em epilepsia, cujo intuito é reconhecer comorbidades comuns, incluindo ansiedade e depressão e os fatores de risco associados. Já para os prestadores de cuidados de saúde que têm acesso a exames/contextos especializados (p. ex., EEG, neuroimagem, fármacos antiepiléticos e outros tratamentos não farmacológicos, como a dieta cetogénica e a cirurgia da epilepsia) é necessária uma formação mais pormenorizada e extensa (187). Desde 2005, a Associação Britânica de Neurologia Pediátrica tem trabalhado para melhorar a qualidade dos cuidados de saúde em crianças com epilepsia, através de um curso denominado “Curso em Epilepsia Pediátrica (PET)”, em que, atualmente, 13 países dos 5 continentes oferecem o curso, com traduções para português e espanhol (188).

7. CONCLUSÃO

A epilepsia possui um elevado peso na saúde pública, pois trata-se de uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando milhões de pessoas de todas as idades, em todo o mundo.

A fármaco-resistência continua a ser um problema, inclusive nas idades pediátricas. A heterogeneidade das crises e das síndromes epiléticas, a coexistência de comorbilidades e o amplo espectro de eficácia, segurança e tolerabilidade relacionada com os fármacos antiepiléticos tornam o tratamento destes pacientes um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde.

A ILAE é responsável por propor normas orientadoras a nível internacional sobre os mais variados temas da epilepsia. Em 2021, desenvolveu recomendações baseadas em especialistas para o tratamento das convulsões neonatais e modificaram a classificação das convulsões neonatais, assim como das síndromes epiléticas, em 2022. No que diz respeito ao tratamento farmacológico da epilepsia em pediatria a sua última atualização foi em 2015. No entanto, já surgiram várias alterações e o NICE, em 2022, propôs normas orientadoras relativamente a este tema. Refere-se que estas normas/diretrizes não se aplicam de igual forma em toda a parte do mundo, dependendo da localização, dos fármacos autorizados e comercializados, do médico especialista e dos valores e preferências individuais do paciente, tendo sempre em consideração o benefício/risco, e dado que se trata da população pediátrica, os pais e ou cuidadores devem estar sempre envolvidos nessas decisões.

Os doentes pediátricos diferem dos outros grupos etários na medida em que têm maior probabilidade de ter uma evolução mais complexa e adversa à terapêutica farmacológica (base do tratamento da epilepsia), cujo objetivo é obter o controlo precoce das crises epiléticas e, com base nisso, obter melhores resultados a longo prazo. Todavia, ainda existe uma grande falta de estudos relativamente à epilepsia na pediatria, assim como outras limitações, particularmente, estudos com pequenas coortes, etiologias altamente variáveis, curta duração do acompanhamento e

diversidade nas doses e duração dos tratamentos, como tal a conclusão dos estudos devem ser interpretados com cautela e espírito crítico.

Em suma, conclui-se que o tratamento da epilepsia na pediatria é baseado na terapêutica farmacológica, com recurso predominante aos fármacos antiepiléticos, contudo, não são os únicos utilizados. Em determinadas situações, as benzodiazepinas, os corticosteroides e os canabinoides são exemplos de outras classes farmacológicas também utilizadas. Além disso, tratamentos alternativos, medidas não farmacológicas e avanços tecnológicos também têm sido fulcrais no tratamento e gestão da epilepsia em pediatria. Por fim, salienta-se que é necessário haver uma monitorização terapêutica mais rigorosa e cuidada por parte dos profissionais de saúde, inclusive do farmacêutico, a fim de melhorar os resultados farmacológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Improving the lives of people with epilepsy: a technical brief. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Kaculini C, Tate-Looney A, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 2021;13(3):e13953.
3. Sourbron J, Auvin S, Arzimanoglou A, Cross J, Hartmann H, Pressler R, *et al*. Medical treatment in infants and young children with epilepsy: Off-label use of antiseizure medications. Survey Report of ILAE Task Force Medical Therapies in Children. *Epilepsia Open*. 2022;8(1):77-89.
4. Barbosa C, Pereira A, Guimarães M. Parecer n.º 123/CNECV/2023 sobre o uso off-label de medicamentos - Implicações Éticas. Lisboa: Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida; 2023.
5. Paediatric medicines: Overview. European Medicines Agency (EMA). [15-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview>.
6. European Paediatric Formulary. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). [15-05-2023]. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/european-paediatric-formulary>.
7. Patel P, Moshé S. The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name? *Epilepsia Open*. 2020;5(1):22-35.
8. Brunton L, Knollmann B. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th edition. McGraw Hill; 2023.
9. York G, Steinberg D. An introduction to the life and work of John Hughlings Jackson with a catalogue raisonné of his writings. *Med Hist Suppl*. 2006(26):3-157.
10. Bhasin H, Sharma S. The New International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 Classification of Seizures and Epilepsy: What Pediatricians Need to Know! *Indian J Pediatr*. 2019;86(7):569-71.
11. International Epilepsy Day 2023. International Epilepsy Day. [15-05-2023]. Disponível em: <https://internationalepilepsyday.org/>.
12. Santos M. Notícias da Epilepsia. 50 anos LPCE. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; 2021.

13. Rho J, White H. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018;3(Suppl Suppl 2):114-9.
14. Whalen K, Finkel R, Panavelil T. *Farmacologia Ilustrada*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
15. Fiest K, Sauro K, Wiebe S, Patten S, Kwon C, Dykeman J, *et al*. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
16. Epilepsy. World Health Organization. [15-03-2023]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/epilepsy>.
17. Epilepsy. American Association of Neurological Surgeons. [15-03-2023]. Disponível em: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Epilepsy>.
18. Aaberg K, Gunnes N, Bakken I, Soraas C, Berntsen A, Magnus P, *et al*. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
19. Soares RV. Utilização de Medicamentos Antiepiléticos em Pediatria. Lisboa: Boletim do Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos; 2018.
20. Frosgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2005;12(4):245-53.
21. Wilmschurst J, Gaillard W, Vinayan K, Tsuchida T, Plouin P, Bogaert P, *et al*. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
22. Prescrição de medicamentos em pediatria, dos 0 aos 19 anos, em Portugal continental. Lisboa: INFARMED; 2021.
23. Barbosa R. Cirurgia de estimulação cerebral profunda na epilepsia. *Notícias da Epilepsia, Liga Portuguesa Contra a Epilepsia*. 2017: 7-8.
24. Epilepsia. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. [15-03-2023]. Disponível em: <https://epilepsia.pt/>.
25. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, French J, Guilhoto L, *et al*. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

26. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé S. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. 2022;63(6):1330-2.
27. Zuberi S, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst J, Specchio N, Riney K, *et al*. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
28. Specchio N, Wirrell E, Scheffer I, Nabbout R, Riney K, Samia P, *et al*. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
29. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer I, *et al*. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74.
30. Hirsch E, French J, Scheffer I, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling M, *et al*. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-1499.
31. Pressler R, Cilio M, Mizrahi E, Moshé S, Nunes M, Plouin P, *et al*. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-28.
32. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, *et al*. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-1348.
33. *Prontuário Terapêutico 11*. Lisboa: INFARMED; 2013.
34. Jenrow K, Elisevich K. *Understanding Epilepsy: A Study Guide for the Boards - Pathophysiology of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University; 2019.
35. Hunter S, Jalazo E, Felton T, Heinzen E, Shiloh-Malawsky Y. *Epilepsy Genetics: Advancements in the Field and Impact on Clinical Practice*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022.

36. Truty R, Patil N, Sankar R, Sullivan J, Millichap J, Carvill G, *et al.* Possible precision medicine implications from genetic testing using combined detection of sequence and intragenic copy number variants in a large cohort with childhood epilepsy. *Epilepsia Open*. 2019;4(3):397-408.
37. Symonds J, Elliot K, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, *et al.* Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144(9):2879-91.
38. Sills G, Rogawski M. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;15:168:107966.
39. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36(3):217-37.
40. Cross J, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol*. 2017;29:505.
41. Epilepsy Syndromes in Children. Johns Hopkins Medicine. [12-04-2023]. Disponível em: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/epilepsy/epilepsy-syndromes-in-children>.
42. Epilepsy and Seizures. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [12-04-2023]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>.
43. Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for Pediatric Convulsive Status Epilepticus. *CNS Drugs*. 2020;34(1):47-63.
44. Carvalho J, Martins M, Pereira C, Robalo C, Carrilho I, Monteiro J. Abordagem ao Estado de Mal Convulsivo em Idade Pediátrica. *Sinapse*. 2020;20(3):113-120.
45. Sirven J, Shafer P. Signs/Symptoms. Epilepsy Foundation; 2014. [18-04-2023]. Disponível em: <https://www.epilepsy.com/parents-and-caregivers/kids/symptoms>.
46. Elhady M, Elattar R, Elaidy A, Abdallah N, Elmalt H. Role of inflammation in childhood epilepsy and ADHD comorbidity. *Appl Neuropsychol Child*. 2022;11(3):291-6.
47. Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross J, Elger C, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.

48. Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline; 2022.
49. Wyllie E, Gidal B, Goodkin H. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 7th edition. Wolters Kluwer; 2020.
50. Shimizu H, Morimoto Y, Yamamoto N, Tayama T, Ozawa H, Imamura A. Overlap Between Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: Insights from Clinical and Genetic Studies. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022.
51. Perucca P, Bahlo M, Berkovic S. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;31;21:205-30.
52. Mahmoud M, Ali N, Fray S, Jamoussi H, Chebbi S, Fredj M. Utility of EEG on attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Epilepsy Behav.* 2021;114(Pt A):107583.
53. Kannan L, Jain P, Nayak D. Role of Video-EEG in Children. *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):1007-16.
54. Volkers N. Epilepsy education in India: Teacher training project aims to address stigma, increase inclusion. *Epigraph.* 2022;24(2).
55. Evidence review: Prevalence of psychological disorders in people with epilepsies - Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.
56. Choudhary A, Gulati S, Sagar R, Sankhyan N, Sripada K. Childhood epilepsy and ADHD comorbidity in an Indian tertiary medical center outpatient population. *Sci Rep.* 2018;8;8(1):2670.
57. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, *et al.* Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population-based study. *J Child Neurol.* 2013;28(1):120-3.
58. Watkins L, Linehan C, Brandt C, Snoeijen-Schouwenaars F, McGowan P, Shankar R. Epilepsy in adults with neurodevelopmental disability - what every neurologist should know. *Epileptic Disord.* 2022;24(1):9-25.
59. Wang M, Zhao Q, Kang H, Zhu S. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with epilepsy. *Ir J Med Sci.* 2020;189(1):305-13.
60. Goker Z, Yilmaz A, Eraslan A, Sivri R, Aydin R. Seizures in children with epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Int.* 2019;61(10):1043-7.

61. WHO Model List of Essential Medicines for Children, 8th list. Geneva: World Health Organization; 2021.
62. French J, Cleary E, Dlugos D, Farfel G, Farrell K, Gidal B, *et al.* Considerations for determining the efficacy of new antiseizure medications in children age 1 month to younger than 2 years. *Epilepsia*. 2022;63(10):2664-70.
63. Soul J, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, *et al.* Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures - Supplemental Appendix 2. *Pediatr Res*. 2019;85(7):943-54.
64. Ward R, Benjamin D, Barrett J, Allegaert K, Portman R, Davis J, *et al.* Safety, dosing, and pharmaceutical quality for studies that evaluate medicinal products (including biological products) in neonates. *Pediatr Res*. 2017;81(5):692-711.
65. Safety & Toxicity of Excipients for Paediatrics. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). [18-06-2023]. Disponible em: <http://www.eupfi.org/step-database-info/>.
66. Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Priority List of Needs in Pediatric Therapeutics. National Institutes of Health; 2019. [18-06-2023]. Disponible em: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/04/23/2019-08167/best-pharmaceuticals-for-children-act-bpca-priority-list-of-needs-in-pediatric-therapeutics>.
67. Paediatric investigation plans. European Medicines Agency (EMA). [18-06-2023]. Disponible em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>.
68. Annex 16 – PDCO opinions and EMA decisions on paediatric investigation plans and waivers in 2022. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2022. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2022.
69. Annex 16 – PDCO opinions and EMA decisions on paediatric investigation plans and waivers in 2022. Annexes to the annual report of the European Medicines Agency 2022. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2021.
70. Málaga I, Sánchez-Carpintero R, Roldán S, Ramos-Lizana J, García-Peñas J. New anti-epileptic drugs in Paediatrics. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(6):415.e1-.e10.

71. Reséndiz-Aparicio JC, Padilla-Huicab JM, Martínez-Juárez IE, Hernández-Martínez G, López-Correa E, Vázquez-Juárez B, *et al.* Clinical guideline: antiepileptic drugs of choice for epileptic syndromes and epilepsies in pediatric patients. *Rev Mex de Neurocienc.* 2019;20(2):89-96.
72. Shargel L, DuCharme M. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2022.
73. Mensah AJ, Johnson K, Reilly AC, Wilcox SK, Rower EJ, Metcalf SC. Evaluating the efficacy of prototype antiseizure drugs using a preclinical pharmacokinetic approach. *Epilepsia.* 2022;63(11):2937-2948.
74. Landmark C, Johannessen S, Patsalos P. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):227-38.
75. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola G, Cara G, Striano P, *et al.* The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021;12:674483.
76. Britton J, Shih J. Antiepileptic drugs and suicidality. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:181-9.
77. Klein P, Devinsky O, French J, Harden C, Krauss G, McCarter R, *et al.* Suicidality risk of newer antiseizure medications: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(9):1118-27.
78. Mendes AP. *Medicamentos e Condução*. Lisboa: Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos; 2019.
79. Posição da LPCE sobre a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI): Perspectiva dirigida aos fármacos anti-pilépticos (AE). Porto: Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; 2011.
80. Resumo das Características do Medicamento Diacomit® / Estiripentol. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [15-06-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_pt.pdf.
81. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 2:19-22.

82. Epilepsy. Epilepsy Foundation. [15-06-2023]. Disponível em: <https://www.epilepsy.com/>.
83. Martir J, Flanagan T, Mann J, Fotaki N. Co-administration of Paediatric Medicines with Food and Drinks in the Context of Their Physicochemical Properties a Global Perspective on Practices and Recommendations. *AAPS J.* 2020;22(2):54.
84. Resumo das Características do Medicamento Topamax® / Topiramato. Lisboa: INFARMED; 2022. [15-06-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
85. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, *et al.* An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open.* 2022;7(4):578-87.
86. Xu Z, Gong P, Jiao X, Niu Y, Wu Y, Zhang Y, *et al.* Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta analysis. *Epilepsia Open.* 2023;8(2):268-277.
87. O`Callaghan F, Edwards S, Alber F, Hancock E, Johnson A, Kennedy C, *et al.* Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):33-42.
88. O`Callaghan F, Edwards S, Alber F, Borja M, Hancock E, Johnson A, *et al.* Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(10):715-25.
89. Jain P, Sahu J, Horn P, Chau V, Go C, Mahood Q, *et al.* Treatment of children with infantile spasms: A network meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(11):1330-43.
90. Auvin S. Lennox-Gastaut syndrome: New treatments and treatments under investigation. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):444-7.
91. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;4(4):CD003277.

92. Besag F, Vasey M, Chin R. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(11):1249-1268.
93. Shields W, Snead O. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2009;50:10-5.
94. Cheng W, Yang Y, Chen Y, Shan S, Li C, Fang L, *et al.* Anti-Seizure Medication Treatment of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;10(13):821639.
95. Epilepsies in children, young people and adults [Q] Effectiveness of antiseizure medications for self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. London: NICE - National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
96. Epilepsies in children, young people and adults [R] Effectiveness of antiseizure therapies for epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome). London: NICE - National Institute for Health and Care Excellence; 2022.
97. Nickels K, Kossoff E, Eschbach K, Joshi C. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome): Clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. *Epilepsia.* 2021;62(1):120-7.
98. Hirsch L, Gaspard N, Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, *et al.* Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia.* 2018;59(4):739-44.
99. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne E, Specchio N, Nabbout R, *et al.* International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection - Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia.* 2022;63(11):2840-64.
100. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, Nabbout R, Muscal E, Kaliakatsos M, *et al.* Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open.* 2021;6(1):62-72.
101. Arzimanoglou A, D´ Cruz O, Nordli D, Shinnar S, Holmes G. A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Paediatr Drugs.* 2018;20(3):249-64.

102. Moavero R, Pisani L, Pisani F, Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1015-28.
103. Pressler R, Abend N, Auvin S, Boylan G, Brigo F, Cilio M, *et al.* Treatment of Seizures in the Neonate: Guidelines and Consensus-based Recommendations – Special Report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2023.
104. Soul J, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, *et al.* Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res.* 2019;85(7):943-54.
105. Pedro J. Monitorização terapêutica dos fármacos antiepiléticos: uma necessidade emergente. *Revista de Farmácia Prática - Farmácia Clínica;* 2023.
106. Valproate. European Medicines Agency (EMA). [25-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate>.
107. Valproic acid. DrugBank Online. [20-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00313>.
108. Detalhes do Medicamento Depakine® / Ácido valpróico, 40 mg/ml, xarope. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [26-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
109. Pesquisa Avançada: Ácido Valpróico. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [26-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
110. Patsalos P, Spencer E, Berry D. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):526-48.
111. FDA approves the first 3D printed drug product. APRECIA - The 3DP Pharmaceutical Company. [26-04-2023]. Disponível em: <https://www.aprecia.com/news/fda-approves-the-first-3d-printed-drug-product>.
112. Levetiracetam. DrugBank Online. [26-04-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01202>.

113. Resumo das Características do Medicamento Keppra® / Levetiracetam, 100 mg/ml, solução oral. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [15-06-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_pt.pdf.
114. Keppra® / Levetiracetam. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [15-06-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keppra>.
115. Pedro M. Levetiracetam (Keppra®) - Prescrição e administração da solução oral. Boletim de Farmacovigilância. Lisboa: INFARMED; 2016.
116. Lamotrigine. DrugBank Online. [10-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>.
117. Detalhes do Medicamento Lamictal® / Lamotrigina, 2 mg, Comprimido dispersível ou para mastigar. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [10-05-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
118. Lamictal®. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [10-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lamictal>.
119. Topiramate. DrugBank Online. [12-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>.
120. Topamax®. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [12-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topamax>.
121. Vigabatrin. DrugBank Online. [06-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01080>.
122. Kigabeq® / Vigabatrin. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [06-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kigabeq>.

123. Detalhes do Medicamento Kigabeq[®] / Vigabatrina, 100 mg, Comprimido solúvel. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [10-05-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
124. Elliot J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter B, Skidmore B, *et al.* Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2019;60(1):6-19.
125. Pesquisa Avançada: Fenitoína. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [26-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
126. Detalhes do Medicamento Tegretol[®] / Carbamazepina, 20 mg/ml, suspensão oral. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [10-05-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
127. Wang Q, Sun S, Xie M, Zhao K, Li X, Zhao Z. Association between the HLA-B alleles and carbamazepine-induced SJS/TEN: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2017;135:19-28.
128. Kessler S, McGinnis E. A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2019;21(1):15-24.
129. Ethosuximide. Food and Drug Administration (FDA); 2003. [10-05-2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/2000/040253_ethosuximide_toc.cfm.
130. IJff D, Veenendaal T, Hall M, Jansen J, Louw A, Majoie M, *et al.* The Cognitive Profile of Ethosuximide in Children. *Paediatr Drugs*. 2016;18(5):379-85.
131. Cnaan A, Shinnar S, Arya R, Adamson P, Clark P, Dlugos D, *et al.* Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;88(2):182-90.
132. List of nationally authorised medicinal products. Active substance: ethosuximide. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020.
133. Detalhes do Medicamento Mysoline[®] / Primidona, 250 mg, Comprimidos. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [10-05-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

134. Detalhes do Medicamento Fenobarbital Labesfal® / Fenobarbital, 40 mg/1 ml, Solução injetável. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [28-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
135. Mehta V, Ferrie C, Cross J, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD005222.
136. Becker L, Kaindl A. Corticosteroids in childhood epilepsies: A systematic review. *Front Neurol*. 2023;10:1142253.
137. Detalhes do Medicamento Synacthen Depot® / Tetracosactido, 1 mg/ml, Suspensão injetável. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [28-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
138. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD001905.
139. Higdon L, Sperling M. A review of a diazepam nasal spray for the treatment of acute seizure clusters and prolonged seizures. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(11):1207-12.
140. Toledano M, Britton J, McKeon A, Shin C, Lennon V, Quek A, *et al*. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014;82(18):1578-86.
141. Bialer M, Johannessen S, Koepp M, Levy R, Perucca E, Perucca P, *et al*. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fifteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XV). II. Drugs in more advanced clinical development. *Epilepsia*. 2020;61(11):2365-85.
142. Bialer M, Johannessen S, Koepp M, Levy R, Perucca E, Perucca P, *et al*. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Sixteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVI): I. Drugs in preclinical and early clinical development. *Epilepsia*. 2022;63(11):2865-82.
143. Singhi S, Gupta A. A Review of the Selected and Newer Antiseizure Medications Used in Childhood Epilepsies. *Indian J Pediatr*. 2021;88(10):993-9.

144. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross J, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark C, *et al.* Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord.* 2020;22(1):1-14.
145. Canabidiol: A epilepsia e canabidiol. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia - LPCE; 2020. [10-06-2023]. Disponível em: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-canabidiol/>.
146. Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy D. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Exp Neurol.* 2023;359:114238.
147. Conceição J, Fonseca B. Canábis e Canabinóides: Farmacodinâmica, Farmacocinética e Vias de Administração. Em: e-book "Medicamentos, Preparações e Substâncias à base de Canábis para fins Medicinais". Lisboa: Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos; 2023:40-65.
148. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. Food and Drug Administration (FDA); 2018. [10-06-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>.
149. Epidyolex - Canabidiol. European Medicines Agency (EMA) [10-06-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.
150. Resumo das Características do Medicamento Epidyolex® / Canabidiol, 100 mg/ml, solução oral. European Medicines Agency (EMA). [10-06-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_pt.pdf.
151. Cannabidiol. DrugBank Online. [07-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061>.
152. Ontozry® / Cenobamate. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA). [15-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ontozry>.
153. Detalhes do Medicamento Ontozry® / Cenobamato, 50 mg, Comprimido revestido por película. INFOMED - Base de dados de medicamentos de uso humano, INFARMED. [28-04-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

154. Cenobamate. DrugBank Online. [18-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06119>.
155. Fintepla® (fenfluramina). Um resumo sobre Fintepla e porque está autorizado na UE. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2023.
156. Fenfluramine. DrugBank Online. [26-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00574>.
157. Resumo das Características do Medicamento Fintepla® / Fenfluramina, 2,2 mg/ml, solução oral. European Medicines Agency (EMA). [21-05-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_pt.pdf.
158. Ztalmy® / Ganaxolone. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA). [15-05-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ztalmy#:~:text=The%20main%20study%20showed%20that,for%20use%20in%20the%20EU>.
159. Ganaxolone. DrugBank Online. [15-05-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05087>.
160. Highlights of prescribing information: ZTALMY® (ganaxolone) oral suspension. Food and Drug Administration (FDA); 2022. [23-05-2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215904s000lbl.pdf.
161. De SK. Ganaxolone: First FDA-Approved Medicine for the Treatment of Seizures Associated with Cyclin-dependent Kinase-like 5 Deficiency Disorder. *Curr Med Chem*. 2023.
162. Fahoum F, Eyal S. Intracerebroventricular administration for delivery of antiseizure therapeutics: Challenges and opportunities. *Epilepsia*. 2023;64(7):1750-1765.
163. Cook M, Murphy M, Bulluss K, D` Souza W, Plummer C, Priest E, *et al*. Anti-seizure therapy with a long-term, implanted intra-cerebroventricular delivery system for drug-resistant epilepsy: A first-in-man study. *EClinicalMedicine*. 2020;22:100326.
164. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ETX101 in Infants and Children With SCN1A-Positive Dravet Syndrome (ENDEAVOR). NIH U.S. National Library of Medicine: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022.

165. Dieta Cetogénica: A epilepsia e dieta cetogénica. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; 2020. [10-06-2023]. Disponível em: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-dieta-cetogenica/>.
166. Kossoff E, Zupec-Kania B, Auvin S, Ballaban-Gil K, Bergqvist A, Blackford R, *et al*. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
167. Pizzo F, Collotta A, Nora A, Constanza G, Ruggieri M, Falsaperla R. Ketogenic diet in pediatric seizures: a randomized controlled trial review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother*. 2022;22(2):169-77.
168. Armeno M, Caraballo R. The evolving indications of KD therapy. *Epilepsy Res*. 2020;163:106340.
169. Sabaz M, Lawson J, Cairns D, Duchowny M, Resnick T, Dean P, *et al*. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology*. 2006;66(4):557-61.
170. Pérez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol*. 2020;20(3):189-98.
171. Touma L, Dansereau B, Chan A, Jetté N, Kwon C, Braun K, *et al*. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*. 2022;63(6):1314-29.
172. Wirrell E, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis M, *et al*. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017;68:18-34.
173. Soares D, Aguiar P. Callosotomy vs Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2023;26(3):518-28.
174. Hancock E, Cross J. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD003277.
175. Abdelmoity A, Pichon J, Abdelmoity S, Sherman A, Hall A. Combined use of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation in pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsia Open*. 2021;6(1):112-9.

176. Definitions of TDM & CT. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology; 2013. [27-06-2023]. Disponível em: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>.
177. Idalina F, Alves G. O farmacêutico e a monitorização terapêutica de fármacos. Em: Conceição J, Ramalhinho I, Barata P, editores. A Profissão Farmacêutica. Faro: Universidade do Algarve; 2023.
178. Verrotti A, Iapadre G, Donato G, Francesco L, Zagaroli L, Matricardi S, *et al.* Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(3):199-211.
179. Patsalos P, Berry D, Bourgeois B, Cloyd J, Glauser T, Johannessen S, *et al.* Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008;49(7):1239-76.
180. Evidence review: New technologies - Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.
181. Jeppesen J, Christensen J, Mølgaard H, Beniczky S. Automated detection of focal seizures using subcutaneously implanted electrocardiogram device: a proof-of-concept study. *Epilepsia.* 2023.
182. Digital Health for Epilepsy. EpiWatch®. United States: Johns Hopkins University. [27-06-2023]. Disponível em: <https://www.epiwatch.com/>.
183. Jarad S, Akour A, Khreisat W, Elshammari A, Madae`en S. The Role of Clinical Pharmacist in Pediatrics' Adherence to Antiepileptic Drugs. *J Pharm Technol.* 2022;38(5):272-82.
184. Gutierrez-Colina A, Smith A, Mara C, Modi A. Adherence barriers in pediatric epilepsy: From toddlers to young adults. *Epilepsy Behav.* 2018;80:229-34.
185. Chen C, Lee D, Hie S. The impact of pharmacist's counseling on pediatric patients' caregiver's knowledge on epilepsy and its treatment in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(5):829-34.

186. McAuley J, Miller M, Klatte E, Shneker B. Patients with epilepsy's perception on community pharmacist's current and potential role in their care. *Epilepsy Behav.* 2009;14(1):141-5.
187. *Epilepsy: A public health imperative. Summary.* Geneva: World Health Organization (WHO); 2019.
188. Paediatric Epilepsy Training (PET). International League Against Epilepsy (ILAE). [27-06-2023]. Disponível em: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/regions/ilae-north-america/global-health-database/paediatric-epilepsy-training-pet>.

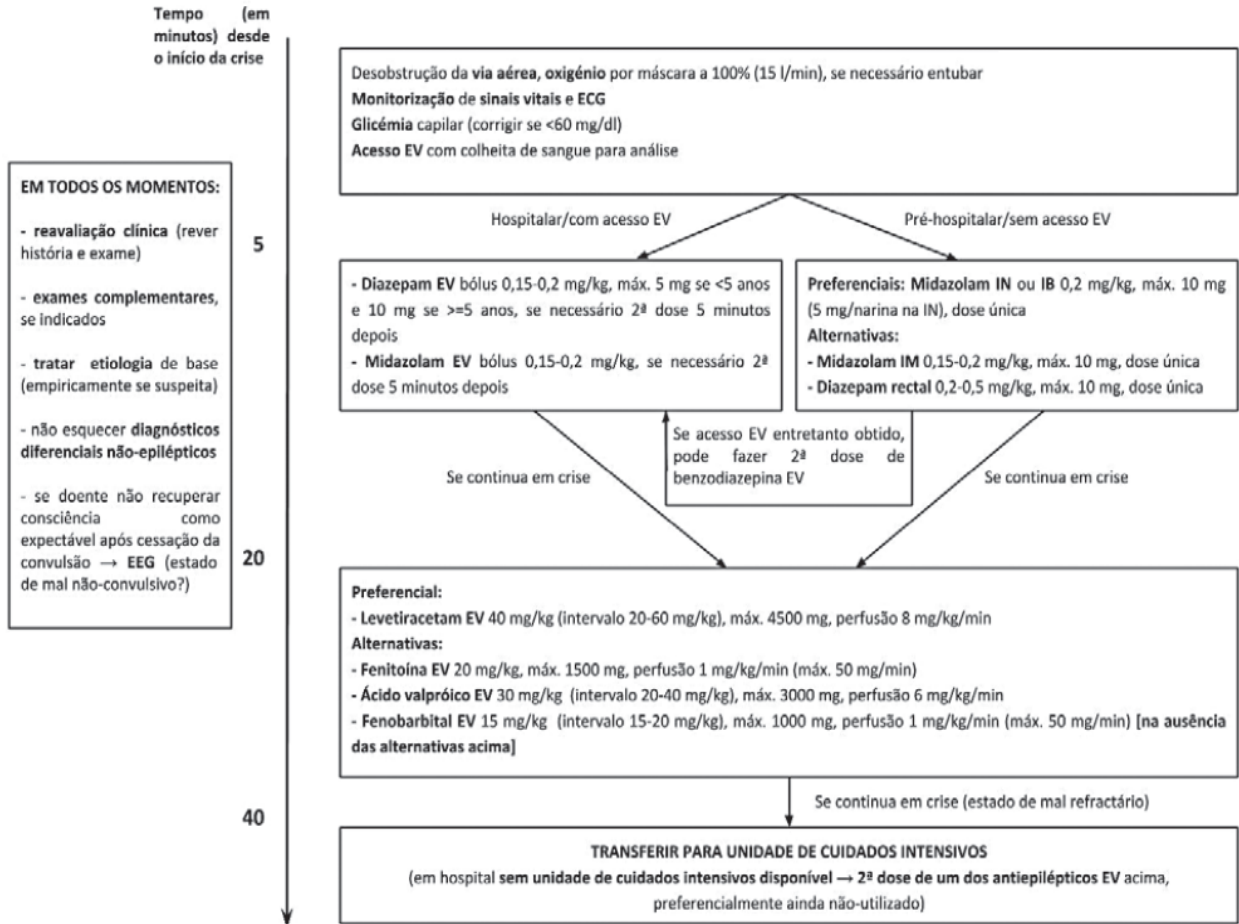
ANEXOS

Anexo I. Síndromes epiléticas. Adaptado de (32).

Group of syndromes / Grupo de síndromes	Syndrome name (EN)	Abbreviation	Nome da síndrome em português (variante BR/PT em sobrescrito quando necessário)
Neonatal-Infant / Neonatal e do lactente	CDKL5-Developmental and Epileptic Encephalopathy	CDKL5-DEE	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} e do Desenvolvimento – CDKL5
	Dravet Syndrome	DS	Síndrome de Dravet
	Early Infantile Developmental and Epileptic Encephalopathy	EIDEE	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} e do Desenvolvimento Precoce do Lactente
	Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures	EIMFS	Epilepsia do Lactente com Crises Focais Migratórias
	Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus	GEFS+	Epilepsia Genética com Crises Febris Plus
	Gelastic Seizures with Hypothalamic Hamartoma	GS-HH	Crises Gelásticas com Hamartoma Hipotalâmico
	Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome	GLUT1DS	Síndrome da Deficiência de GLUT1
	Infantile Epileptic Spasm Syndrome	IESS	Síndrome de Espasmos Epilépticos ^{BR} /Epilépticos ^{PT} infantis
	KCNQ2-Developmental and Epileptic Encephalopathy	KCNQ2-DEE	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} e do desenvolvimento – KCNQ2
	Myoclonic Epilepsy in Infancy	MEI	Epilepsia Mioclônica ^{BR} /Mioclônica ^{PT} do Lactente
	Protocadherin 19 Clustering Epilepsy	PCDH19 Clustering Epilepsy	Epilepsia em Salvas PCDH19
	Pyridoxine-dependent (ALDH7A1) Developmental and Epileptic Encephalopathy	PD-DEE	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} e do Desenvolvimento Dependente de Piridoxina (ALDH7A1)
	Pyridox(am)ine 5'-Phosphate Deficiency (PNPO) Developmental and Epileptic Encephalopathy	P5PD-DEE	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} e do Desenvolvimento Dependente de Piridoxal-Fosfato (PNPO)
	Self-limited Familial Neonatal Infantile Epilepsy	SeLFNIE	Epilepsia Autolimitada do período Neonatal e do Lactente (Familiar ^{BR} /Familiar ^{PT})
Self-limited Infantile Epilepsy	SeLIE	Epilepsia Autolimitada do Lactente (Familiar ^{BR} /Familiar ^{PT})	
Self-limited Neonatal Epilepsy	SeLNE	Epilepsia Autolimitada Neonatal (Familiar ^{BR} /Familiar ^{PT})	
Sturge-Weber Syndrome	SWS	Síndrome de Sturge-Weber	
Child	Childhood Occipital Visual Epilepsy	COVE	Epilepsia Occipital Visual da Infância

/ Da infância, infantil	Developmental and Epileptic Encephalopathy with Spike-Wave Activation in Sleep	DEE-SWAS	Encefalopatia Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} (+/- do Desenvolvimento) com Espícula-Onda ^{BR} /Ponta-Onda ^{PT} Ativada pelo Sono
	Epilepsy with Eyelid Myoclonia	EEM	Epilepsia com Mioclonias Palpebrais
	Epilepsy with Myoclonic Absences	EMA	Epilepsia com Ausências Mioclônicas ^{BR} /Mioclônicas ^{PT}
	Epilepsy with Myoclonic Atonic Seizures	EMATS	Epilepsia com Crises Mioclônico-Atônicas ^{BR} /Mioclônicas-Atônicas ^{PT}
	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome	FIRES	Síndrome da Epilepsia Relacionada com a Infecção Febril (FIRES)
	Hemiconvulsion-Hemiplegia Epilepsy Syndrome	HHE	Síndrome Epiléptica ^{BR} /Epiléptica ^{PT} com hemiconvulsão-hemiplegia (HHE)
	Lennox-Gastaut Syndrome	LGS	Síndrome de Lennox-Gastaut
	Photosensitive Occipital Lobe Epilepsy	POLE	Epilepsia Occipital Fotosensível
	Self-limited Epilepsy with Autonomic Seizures	SeLEAS	Epilepsia Autolimitada com Crises Autonômicas ^{BR} /Autonômicas ^{PT}
	Self-limited Epilepsy with Centrottemporal Spikes	SeLECTS	Epilepsia Autolimitada com Espículas ^{BR} /Pontas ^{PT} Centrottemporais
Idiopathic Generalized Epilepsies / Epilepsias generalizadas idiopáticas	Childhood Absence Epilepsy	CAE	Epilepsia com Ausências da Infância
	Epilepsy with Generalized Tonic Clonic Seizures Alone	GTCA	Epilepsia com Crises Tônico- Clônicas ^{BR} /Tônico-Clônicas ^{PT} Generalizadas Apenas
	Juvenile Absence Epilepsy	JAE	Epilepsia com Ausências Juvenil
	Juvenile Myoclonic Epilepsy	JME	Epilepsia Mioclônica ^{BR} /Mioclônica ^{PT} Juvenil
Variable Age / Idade variável	Epilepsy with Auditory Features	EAF	Epilepsia com Manifestações Auditivas
	Epilepsy with Reading-Induced Seizures	EwRIS	Epilepsia com Crises Induzidas pela Leitura
	Familial Focal Epilepsy with Variable Foci	FFEVF	Epilepsia Focal Familiar ^{BR} /Familiar ^{PT} com Focos Variáveis
	Familial Mesial Temporal Lobe Epilepsy	FMTLE	Epilepsia Familiar ^{BR} /Familiar ^{PT} Temporal Mesial
	Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis	MTLE-HS	Epilepsia Temporal Mesial com Esclerose Hipocampal
	Progressive Myoclonus Epilepsy	PME	Epilepsia Mioclônica ^{BR} /Mioclônica ^{PT} Progressiva
	Rasmussen Syndrome	RS	Síndrome de Rasmussen
Sleep-Related Hypermotor (Hyperkinetic) Epilepsy	SHE	Epilepsia Hipermotora Relacionada com o Sono	

Anexo II. Tratamento do estado de mal convulsivo em idade pediátrica no serviço de urgência. Adaptado de (44).



Legenda:

- EV – Administração endovenosa
- IN – Administração intranasal
- IB – Administração intrabucal
- IM – Administração intramuscular

Anexo III. Lista modelo da OMS de medicamentos essenciais para crianças – 8.ª lista (2021). Adaptado de (61).

5. ANTICONVULSANTS/ANTIEPILEPTICS	
carbamazepine	Oral liquid: 100 mg/5 mL. Tablet (chewable): 100 mg; 200 mg. Tablet (scored): 100 mg; 200 mg.
diazepam	Gel or rectal solution: 5 mg/mL in 0.5 mL; 2 mL; 4 mL tubes.
lamotrigine*	Tablet: 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. Tablet (chewable, dispersible): 2 mg; 5 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg. *For use as adjunctive therapy for treatment-resistant partial or generalized seizures.
<input type="checkbox"/> lorazepam Therapeutic alternatives: - diazepam (injection) - midazolam (injection)	Injection: 2 mg/mL in 1 mL ampoule; 4 mg/mL in 1 mL ampoule.
midazolam	Solution for oromucosal administration: 5 mg/mL; 10 mg/mL Ampoule*: 1 mg/mL; 10 mg/mL *For buccal administration when solution for oromucosal administration is not available
phenobarbital	Injection: 200 mg/mL (sodium). Oral liquid: 15 mg/5 mL. Tablet: 15 mg to 100 mg.
phenytoin	Injection: 50 mg/mL (sodium) in 5 mL vial. Oral liquid: 25 mg to 30 mg/5 mL.* Solid oral dosage form: 25 mg; 50 mg; 100 mg (sodium). Tablet (chewable): 50 mg. *The presence of both 25 mg/5 mL and 30 mg/5 mL strengths on the same market would cause confusion in prescribing and dispensing and should be avoided.
valproic acid (sodium valproate)* <i>*avoid use in pregnancy and in women and girls of child-bearing potential, unless alternative treatments are ineffective or not tolerated because of the high risk of birth defects and developmental disorders in children exposed to valproate in the womb.</i>	Oral liquid: 200 mg/5 mL. Tablet (crushable): 100 mg. Tablet (enteric-coated): 200 mg; 500 mg.
Complementary List	
ethosuximide	Capsule: 250 mg. Oral liquid: 250 mg/5 mL.
valproic acid (sodium valproate)* <i>*avoid use in pregnancy and in women and girls of child-bearing potential, unless alternative treatments are ineffective or not tolerated because of the high risk of birth defects and developmental disorders in children exposed to valproate in the womb.</i>	Injection: 100 mg/mL in 4 mL ampoule; 100 mg/mL in 10 mL ampoule.

Anexo IV. Guião para o tratamento da síndrome de Dravet com fármacos antiepiléticos. Adaptado de (39).

Dravet syndrome is a severe developmental and epileptic encephalopathy characterised by

- Multiple seizure types
- Cognitive dysfunction and behavioural problems
- Anti-seizure medication (ASM) resistance

POLYPHARMACY

Checklist before starting ASM treatment

- ASM indication (age, adjunctive therapy, contraindications)
- Discussion of therapeutic options with patient/caregiver
- Dosage requirements
- Medication interactions
- Contraceptive use
- Laboratory diagnostics (blood counts and liver function, other ASM serum levels)
- Other tests required?

1 initial

2 escalation

3 other

ASMs treatment options

To avoid

- Carbamazepine
- Eslicarbazepine acetate
- Gabapentin
- Lacosamide
- Lamotrigine
- Oxcarbazepine
- Phenytoin
- Pregabalin
- Tiagabine
- Vigabatrin

The choice of treatment depends on the availability of ASMs in different countries, patient needs and characteristics, and patient/caregiver values and preferences

Interactions

- Stiripentol+Clobazam
- Cannabidiol+Clobazam (sommolence)
- Stiripentol+Valproate (gastrointestinal adverse effects)
- Cannabidiol+ Valproate (transaminase elevations)
- Valproate+Topiramate (encephalopathy and/or hyperammonaemia)
- Fenfluramine+Stiripentol (dose reduction of Fenfluramine)

Monitoring

- Clinical progress
- Dose adjustments
- Laboratory (serum concentrations of ASMs, blood counts, liver function)
- Side-effects (growth in children, weight loss, behavioural disturbances)

Anexo V. Protocolo terapêutico para a ACTH na síndrome de West. Adaptado de (49).

Initial assessment before therapy begins

- History and physical examination including Wood light
- EEG with pyridoxine injection
- Blood counts, routine blood chemical analysis, urinalysis including glucose, and thyroid and adrenal function tests
- Electrocardiogram
- Magnetic resonance imaging of the brain
- Family counseling and education for administration and monitoring of side effects

Clinical monitoring during ACTH therapy

- Blood pressure and urine dipstick for glucose: daily first week, then thrice weekly
- Blood counts, routine blood chemical analysis weekly first month, then fortnightly
- EEG once during and after therapy and as indicated
- Provide the family with a letter describing treatment and prompting urgent assessment in case of fever or other signs of infection

High-dose schedule for natural ACTH

Week 1	150 IU/m ² /d IM, two divided doses
Week 2	75 IU/m ² /d IM, single daily dose
Reassess	If spasms stop and hypsarrhythmia resolves, continue with taper; if no clinical or EEG response, change ACTH lot or select alternative therapy and taper ACTH as appropriate
Week 3	75 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 4	60 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 5	50 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 6	40 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 7	30 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 8	20 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 9	10 IU/m ² /d IM, alternate days
Week 10	5 IU/m ² /d IM, alternate days, then stop ACTH

If response is complete: taper ACTH over 1-week period

If response is incomplete: increase 30 IU/d for 4 weeks then taper to zero over a 1-week period

If response remains incomplete: taper ACTH and try other medications

Suggested schedule for Synacthen (cosyntropin) in infantile spasms^b

Week Number	Date of Injection	Dose Given Intramuscularly
Week 1	Day 1	1.9 mg/m ²
	Day 3	1.9 mg/m ²
	Day 5	1.9 mg/m ²
	Day 7	1.9 mg/m ²
Week 2	Day 9	0.94 mg/m ²
	Day 11	0.94 mg/m ²
	Day 13	0.94 mg/m ²

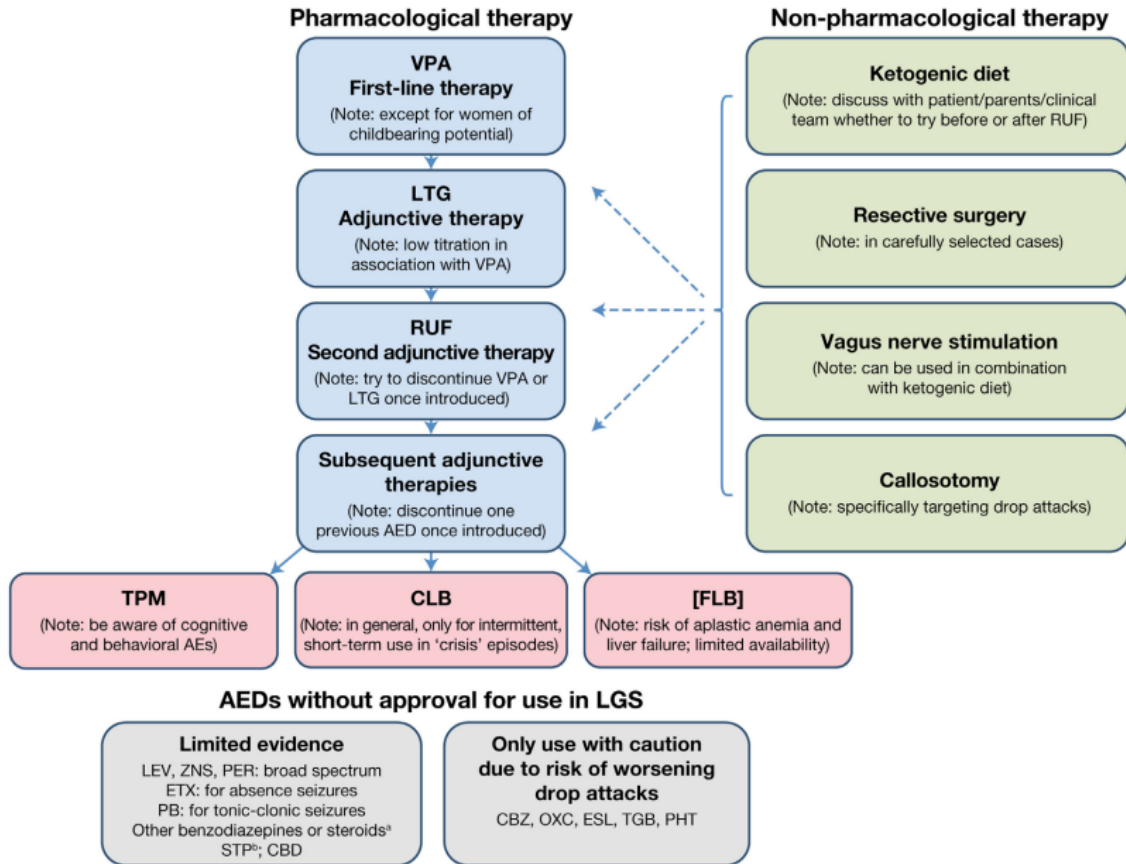
Reassess after 2 weeks; responders will finish protocol on the following taper schedule

If no clinical and EEG response, select alternative therapy and taper ACTH as appropriate

Week 3	Day 15	0.75 mg/m ²
	Day 17	0.75 mg/m ²
	Day 19	0.75 mg/m ²
	Day 21	0.63 mg/m ²
Week 4	Day 23	0.63 mg/m ²
	Day 25	0.5 mg/m ²
	Day 27	0.5 mg/m ²
Week 5	Day 29	0.38 mg/m ²
	Day 31	0.38 mg/m ²
Week 6	Day 33	0.25 mg/m ²
	Day 35	0.25 mg/m ²
	Day 37	0.13 mg/m ²
	Day 39	0.13 mg/m ²
	Day 41	0.06 mg/m ²

Then stop Synacthen depot

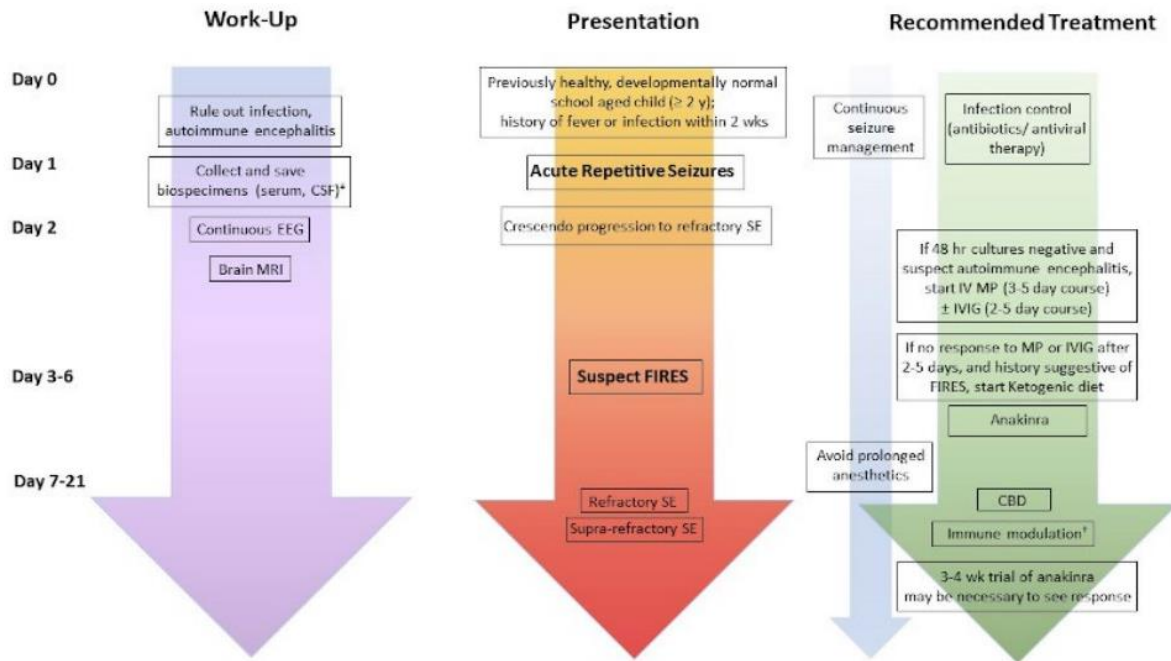
Anexo VI. Algoritmo de tratamento para um paciente recentemente diagnosticado com a síndrome de Lennox-Gastaut. Adaptado de (40).



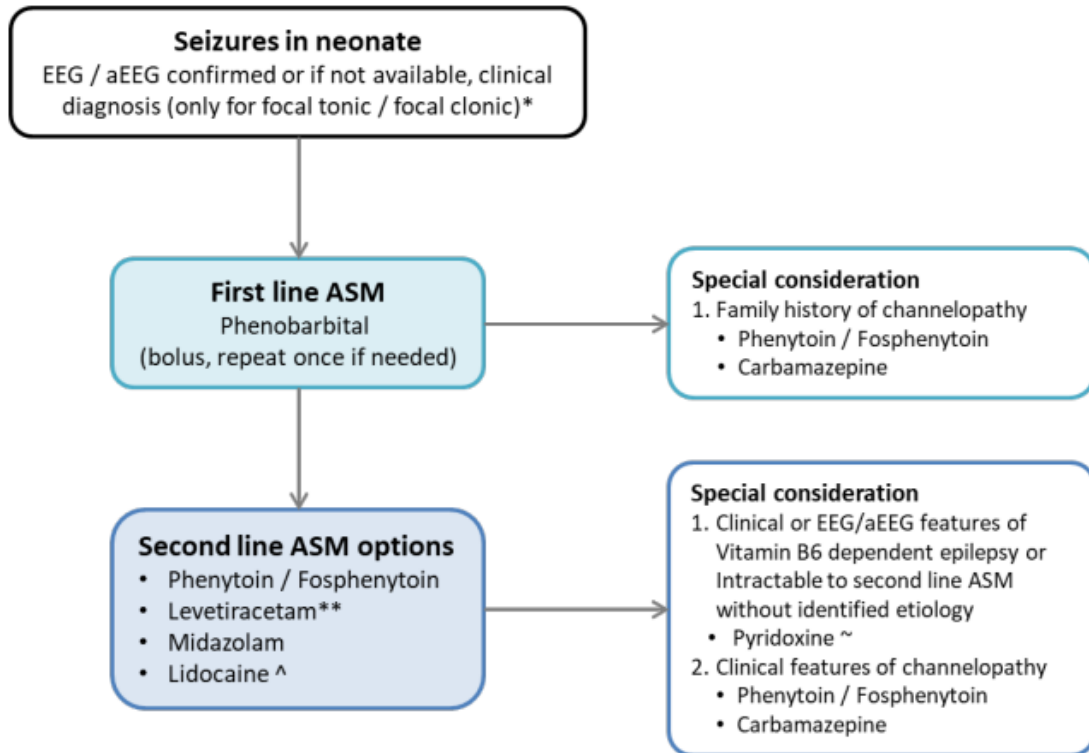
Legenda:

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| AED – Antiepilético | ETX – Etossuximida |
| VPA – Ácido Valpróico | PB – Fenobarbital |
| LTG – Lamotrigina | STP – Estiripentol |
| RUF – Rufinamida | CBD – Canabidiol |
| TPM – Topiramato | CBZ – Carbamazepina |
| CLB – Clobazam | OXC – Oxcarbazepina |
| FLB – Felbamato | ESL – Eslicarbazepina |
| LEV – Levetiracetam | TGB – Tiagabina |
| ZNS – Zosinamida | PHT – Fenitoína |
| PER – Perampanel | |

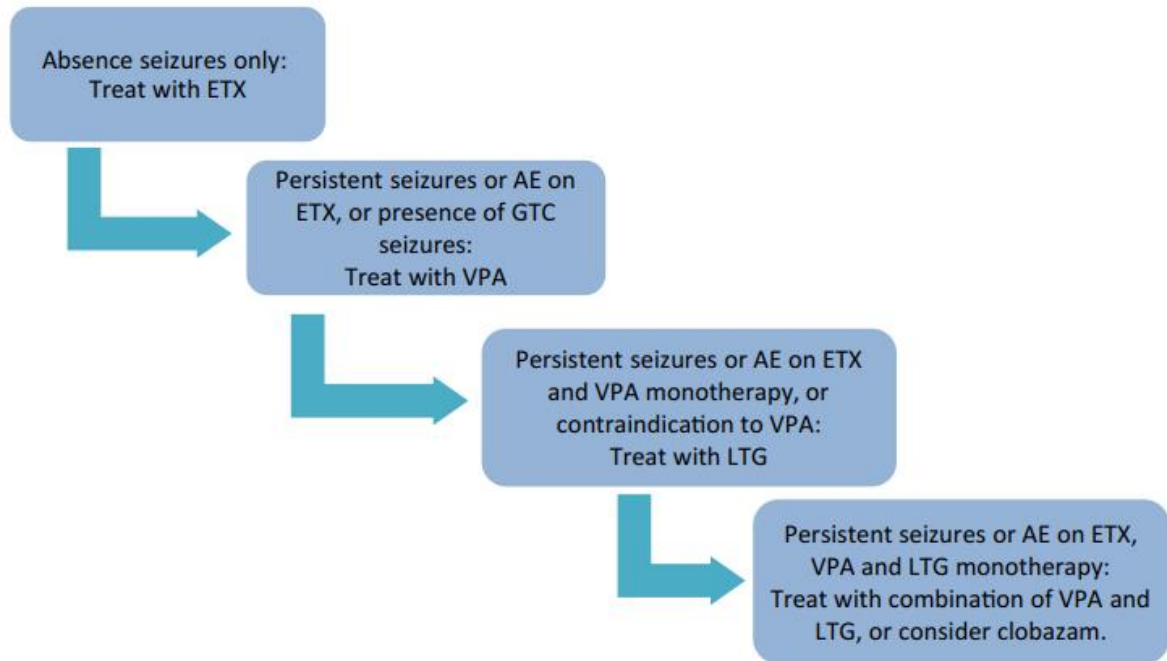
Anexo VII. Fluxograma do diagnóstico e terapêutica farmacológica recomendado para FIRES. Adaptado de (100).



Anexo VIII. Algoritmo de tratamento proposto para convulsões no período neonatal.
Adaptado de (103).



Anexo IX. Algoritmo de tratamento proposto para a epilepsia de ausência infantil.
Adaptado de (128).



Legenda:

AE – Antiepilético
ETX – Etossuximida
GTC – Generalizado Tónico-Clónico
VPA – Ácido Valpróico
LTG - Lamotrigina

Anexo X. Lista de agentes desenvolvidos para o tratamento de convulsões e epilepsia apresentados no programa principal do EILAT XVI, em 2022. Adaptado de (142).

Compound	Putative mechanism of action	Development phase
ABI-009	mTOR inhibitor	Clinical
BL-001	Microbiome-biased therapy mimicking the effects of the ketogenic diet	Preclinical
Bumetanide/ bumetanide derivatives	Inhibitors of Na-K-2Cl-cotransporter type 2	Clinical/preclinical
Coda chemogenetic receptor/activator drug	Chemogenetic activation of engineered chimeric ligand-gated chloride channels	Preclinical
Darigabat	Subtype-selective GABA _A receptor PAM	Clinical
ENX-101	Subtype-selective GABA _A receptor PAM	Clinical
ETX-020155	Neurosteroid (GABA _A receptor PAM)	Clinical
Ganaxolone	Neurosteroid (GABA _A receptor PAM)	Clinical
GAO-3-02	Activator of CB2 and, possibly, GPR110 receptors	Preclinical
GRT-X	Activator of TSPO and Kv7 potassium channels	Preclinical
Lorcaserin	Selective 5-HT _{2C} receptor agonist	Clinical
LP352	5-HT _{2C} receptor superagonist	Clinical
LPCN2101	Neurosteroid (GABA _A receptor PAM)	Preclinical (?)
NBI-921352 (formerly XEN901)	Selective Nav1.6 sodium channel blocker	Clinical
NRTX-1001 (formerly NTX101)	Regenerative GABA-releasing neural cell therapy	Preclinical
OV329	GABA-aminotransferase inhibitor	Preclinical
PRAX-562	Persistent sodium current inhibitor	Clinical
Radiprodil	NR2B-negative allosteric modulator	Clinical
Rozanolixisumab	Humanized anti-FcRn monoclonal antibody	Clinical
Soticlestat (TAK935)	Selective cholesterol 24-hydroxylase inhibitor	Clinical
STK-001	ASO acting as selective modulator of productive <i>SCN1A</i> mRNA levels	Clinical
XEN496	Activator of Kv7.2/7.3 potassium channels	Clinical
XEN1101	Selective KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) potassium channel opener	Clinical

Anexo XI. Medicamentos contendo canabinóides aprovados no mercado farmacêutico. Adaptado de (147).

Parâmetro / Nome comercial	<i>Sativex</i> [®]	<i>Epidyolex</i> [®]	<i>Marinol</i> [®]	<i>Syndros</i> [®]	<i>Cesamet</i> [®]
Substância(s) ativa(s)	THC e CBD	CBD	Dronabinol	Dronabinol	Nabilona
Dosagem	27 mg/ml (THC) 25 mg/ml (CBD)	100 mg/ml	2,5 mg, 5 mg, 10 mg	5 mg/ml	1 mg
Forma farmacêutica	Solução para pulverização	Solução	Cápsulas	Solução	Cápsulas
Via de administração	Bucal	Oral	Oral	Oral	Oral
Indicação terapêutica	Melhoria dos sintomas em doentes adultos com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla.	Terapêutica adjuvante de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet ou complexo de esclerose tuberosa em pacientes a partir dos 2 anos.	Anorexia associada à perda de peso em pacientes com SIDA. Náuseas e vômitos associados à quimioterapia em pacientes que não responderam adequadamente aos tratamentos antieméticos convencionais.	Anorexia associada à perda de peso em pacientes com SIDA. Náuseas e vômitos associados à quimioterapia em pacientes que não responderam adequadamente aos tratamentos antieméticos convencionais.	Náuseas e vômitos associados à quimioterapia em pacientes que não responderam adequadamente aos tratamentos antieméticos convencionais.
Principais efeitos adversos	Tonturas e fadiga.	Aumento das enzimas hepáticas, sonolência, dor de cabeça, diminuição do apetite, diarreia, febre, vômitos, cansaço e fraqueza, erupção cutânea, problemas de sono e infeções.	Dor abdominal, tonturas, euforia, náuseas, reação paranoide, sonolência, pensamentos anormais e vômitos.	Dor abdominal, tonturas, euforia, náuseas, reação paranoide, sonolência, pensamentos anormais e vômitos.	Sonolência, vertigens, xerostomia, euforia, ataxia, dor de cabeça e dificuldades de concentração.
Outras observações	Pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais com ação sistêmica.	Deve-se monitorizar os níveis séricos de transaminases e bilirrubina. O óleo de sésamo e o álcool benzílico podem provocar reações alérgicas.	Contraindicação em pacientes com história de reação de hipersensibilidade ao óleo de sésamo.	Contraindicado em pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade ao álcool. Evitar a administração com dissulfiram ou metronidazol.	Pode causar taquicardia e hipotensão ortostática.
Titular da Autorização de Introdução no Mercado	GW Pharmaceuticals	GW Pharmaceuticals	AbbVie Inc.	Benuvia Therapeutics Inc.	Valeant Pharmaceuticals International

Legenda:

THC – Tetrahydrocannabinol
CBD - Canabidiol

Anexo XII. Administração ICV da terapêutica antiepilética *versus* outras vias destinadas a contornar a BHE. Adaptado de (162).

Route of delivery	Advantages	Disadvantages
ICV	High ASM concentrations at periventricular anatomical structures that could generate or modulate seizure activity Established neurosurgical protocols Allows delivery of biologics and genetic therapies	Invasive Effective drug concentrations may be obtained only near the ventricles Limited fraction of the dose available for exerting therapeutic effects Potential device dysfunction, CSF leak, infection, risk of injury due to the need for crossing the parenchyma Potential systemic adverse effects due to absorption to blood
Intrathecal	Well established in humans, can be performed at the bedside with no need for special equipment Relatively safe Repeated administration possible High concentrations of small-molecule drugs may be achieved near the subarachnoid space; oligonucleotides can accumulate in the hippocampus and the cortex	Invasive (less than ICV) Less likely than ICV administration to achieve therapeutic ASM concentrations at target brain sites (the drug must avoid clearance and ascend the spinal subarachnoid space against bulk flow) Potential systemic adverse effects due to absorption to blood Less suitable for therapeutic proteins Potential for spinal cord damage and toxicity at dorsal root ganglia (lumbar administration) or medullary injury (intracisternal administration)
Transmeningeal (epidural or subarachnoid)	Less invasive than ICV May be used for short-term or long-term treatment	Not suitable for foci remote from the meninges The drug has to cross the meninges Frequent refill/exchange required for long-term drug delivery