



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Pedro Daniel Alves Leitão

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso da cannabis medicinal na epilepsia infantil farmacorresistente”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Pedro Daniel Alves Leitão

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso da cannabis medicinal na epilepsia infantil farmacorresistente”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Declaração de Honra

Eu, Pedro Daniel Alves Leitão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018291764, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Uso de *cannabis* medicinal em pediatria: epilepsia farmacorresistente” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 8 de setembro de 2023.

Pedro Daniel Alves Leitão

(Pedro Daniel Alves Leitão)

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Nuno Ricardo Esteves Ferreira, à Dr. Rosária Marques e à Dr. Inês Loureiro por me terem orientado durante esta etapa do meu percurso académico e pelo seu esforço e dedicação.

Um obrigado a todos os familiares e amigos pelo apoio dado nestes últimos 5 anos.

À equipa da Farmácia da Mata Real pelo acolhimento e carinho que me deram durante os últimos meses.

Um último agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelas memórias que estarão presentes para o resto da minha vida.

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	8
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. ANÁLISE SWOT	11
2.1. PONTOS FORTES.....	11
2.1.1. <i>Localização da farmácia</i>	<i>11</i>
2.1.2. <i>Equipa com elevada competência e conhecimento prático e científico.....</i>	<i>12</i>
2.1.3. <i>Plano de estágio.....</i>	<i>12</i>
2.1.4. <i>Diversidade de produtos.....</i>	<i>15</i>
2.1.5. <i>Sistema informático.....</i>	<i>16</i>
2.2. PONTOS FRACOS	16
2.2.1. <i>Dificuldade na comunicação com os utentes</i>	<i>16</i>
2.3. OPORTUNIDADES	17
2.3.1. <i>Formações</i>	<i>17</i>
2.3.2. <i>Preparação e dispensa de medicamentos manipulados e de suspensões extemporâneas.....</i>	<i>17</i>
2.4. AMEAÇAS.....	18
2.4.1. <i>Rutura de stock de produtos.....</i>	<i>18</i>
2.4.2. <i>Alteração de preços de MSRM</i>	<i>18</i>
3. CASOS CLÍNICOS.....	19
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
BIBLIOGRAFIA	23
PARTE II – MONOGRAFIA INTITULADA “USO DA CANNABIS MEDICINAL EM PEDIATRIA: EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE”	24
RESUMO	26
ABSTRACT.....	27
1. INTRODUÇÃO.....	28
2. EPILEPSIA.....	29
2.1. ANATOMOFISIOPATOLOGIA DA EPILEPSIA	30
2.2. CLASSIFICAÇÃO DA EPILEPSIA E DAS CRISES	32
2.3. DIAGNÓSTICO.....	36
2.4. TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA	38
3. EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE.....	42
4. CANNABIS MEDICINAL.....	46
4.1. HISTÓRIA.....	46
4.2. BOTÂNICA E QUÍMICA.....	47
4.3. USO DA CANNABIS SATIVA NA EPILEPSIA INFANTIL FARMACORRESISTENTE	48
5. CONCLUSÃO.....	56
BIBLIOGRAFIA	58

INDICE DE FIGURAS

PARTE II

Figura 1. Patogénese da epilepsia.....	32
Figura 2. Quadro de classificação das epilepsias.....	36
Figura 3. Introdução de ASDs no mercado de 1853 a 2019.....	39
Figura 4. Locais de ligação do clobazam e de outras benzodiazepinas.....	41
Figura 5. Mecanismos de farmacorresistência	43
Figura 6. Estrutura química de uma molécula de CBD.....	47
Figura 7. Múltiplo mecanismo de ação proposto do canabidiol na epilepsia.....	51

INDICE DE TABELAS

PARTE I

Tabela 1. Resumo esquemático da análise SWOT..... 11

Tabela 2. Ações formativas realizadas ao longo do estágio..... 17

PARTE II

Tabela 1. Classificação das crises epiléticas..... 34

Tabela 2. Sinais e sintomas de diferentes tipos de crises..... 35

Tabela 3. Alvos moleculares de ASDs..... 40

Tabela 4. Análise sistemática de estudos sobre uso da cannabis no tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente..... 52

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Sob orientação da Dr. Rosária Marques

Farmácia da Mata Real

Lista de abreviaturas

FEFO - First Expired, First Out

FIFO - First In, First Out

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PVP – Preço de venda ao público

spf - Fator Proteção Solar

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

I. Introdução

O farmacêutico comunitário, pela sua proximidade ao utente, desempenha um papel importante como agente de saúde pública, através de ações educativas, de promoção para a saúde e prevenção de doença. O farmacêutico deve confiar nos seus conhecimentos técnico-científicos adquiridos durante a sua formação e capacidades comunicativas para prestar os melhores serviços possíveis à comunidade. A farmácia comunitária é, para muitos utentes, o primeiro local onde procuram cuidados de saúde, quer seja devido à localização da farmácia, ao tipo de cuidado que procuram ou devido ao tempo de espera para que os cuidados sejam prestados.

No âmbito do estágio curricular do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o meu estágio foi na Farmácia da Mata Real, sobre a orientação da Dra. Rosária Marques, no qual adquiri as competências essenciais pela realização de tarefas de um farmacêutico comunitário, projetos para a comunidade e formações.

O estágio iniciou-se no dia 9 de janeiro de 2023 e foi concluído no dia 30 de junho de 2023.

2. Análise SWOT

A análise SWOT é um método de análise utilizado para avaliar uma determinada atividade em duas dimensões: interna e externa. Os fatores internos incluem os pontos fortes e os pontos fracos, e os externos englobam as oportunidades e as ameaças. Estes os fatores podem afetar a atividade de forma positiva ou negativa.

Tabela 1. Resumo esquemático da análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Localização da farmácia-Equipa com elevada competência e conhecimento prático e científico-Plano de estágio-Diversidade de produtos- Sistema informático	<ul style="list-style-type: none">-Dificuldade na comunicação com os utentes
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">-Formações-Preparação e dispensa de medicamentos manipulados e de suspensões extemporâneas	<ul style="list-style-type: none">-Rutura de stock de produtos-Alteração de preços de MSRM

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia da Mata Real está localizada na Rua da Ponte Real, nº108-112, em Paços de Ferreira. A farmácia encontra-se numa localização privilegiada pelos utentes, uma vez que está próxima do centro da cidade, do centro de saúde, clínicas veterinárias, espaços comerciais e os acessos ao local são fáceis.

A Farmácia da Mata Real desde a sua inauguração, no dia 10 de março de 2010, tem como diretora técnica e proprietária a Dra. Inês da Costa e Silva Loureiro. O horário de atendimento ao público é de segunda a sexta-feira das 9h às 19h30 e aos sábados das 9h às 13h. A cidade de Paços de Ferreira, possui, para além da Farmácia da Mata Real, outras duas farmácias, as Farmácia Moderna e Farmácia Antero Chaves. Estas três farmácias realizam o atendimento noturno e o serviço de fim de semana, alternando de 3 em 3 dias e de 3 em 3 semanas, respetivamente.

A Farmácia da Mata Real encontra-se bem localizada geograficamente, num local com fáceis acessos e com uma rampa para permitir o acesso a pessoas com mobilidade reduzida. O estacionamento da farmácia é partilhado com o comércio adjacente à mesma.

O exterior da farmácia é caracterizado pela presença de duas cruces, uma das farmácias portuguesas e outra, luminosa, virada para a via pública. Esta última cruz fornece informações e está iluminada durante o serviço noturno, cumprindo o artigo 27º do Decreto-Lei n.º 307/2007.

A farmácia também é constituída por uma fachada dividida em duas zonas, uma contém a montra com o horário de funcionamento e a identificação da farmácia e da diretora técnica, de acordo com o artigo 28º do Decreto-Lei 17/2012. Na primeira zona, também se encontra o local de receção de encomendas e o acesso ao postigo. Na última zona, localiza-se a porta de acesso para a zona de atendimento ao público e duas montras, as quais são mudadas semanalmente com o material publicitário de produtos de venda livre.

2.1.2. Equipa com elevada competência e conhecimento prático e científico

A equipa da Farmácia da Mata Real é composta pela diretora técnica, a Dra. Inês da Costa e Silva Loureiro, em cumprimento com o artigo 20º do Decreto-Lei n.º 307/2007, o qual assume que é um farmacêutico que assegura a direção técnica da farmácia. Para além da diretora técnica, a equipa conta com a Dra. Rosária Marques, em cumprimento do artigo 23º do Decreto-Lei n.º 171/2012, referente à presença de pelo menos um farmacêutico para além do diretor técnico na farmácia. A restante equipa é constituída pelo técnico de farmácia José Carlos e pelos técnicos auxiliares Armandina Loureiro, João Branco e Paulo Nunes. Toda a equipa tem formação técnico-profissional certificada no âmbito das funções de coadjuvação na área farmacêutica, nos termos a fixar pelo Infarmed de acordo com o artigo 24º do Decreto-Lei n.º 16/2013 e encontra-se devidamente identificada.

2.1.3. Plano de estágio

O plano de estágio estruturado pela Farmácia da Mata Real, foi um ponto fundamental no decorrer do meu estágio, uma vez que realizei uma grande variedade de tarefas, como atendimento ao público, receção de encomenda, serviços farmacêuticos, entre outros.

A gestão dos stocks e a elaboração de encomendas são funções da diretora técnica, que avalia as saídas dos produtos para estipular um stock mínimo e máximo, o que evita a

ruptura ou excesso de stock e a expiração do prazo de validade, maximizando assim os ganhos. A diretora técnica também tem em atenção as necessidades dos seus clientes, por exemplo, a Farmácia da Mata Real possui clientes de idade mais avançada, logo o foco do stock passa por produtos para patologias crónicas.

As encomendas podem ser realizadas aos fornecedores habituais ou diretamente ao laboratório, dependendo sempre dos preços, descontos, quantidade e entrega.

A Farmácia da Mata Real trabalha, habitualmente, com a COOPROFAR, Alliance Healthcare, Empifarma e OCP Portugal.

As encomendas diárias são elaboradas pelo próprio software, seguindo os stocks mínimos. As encomendas instantâneas são realizadas por qualquer membro da equipa, especialmente, no momento do atendimento. No final de cada mês, com os stocks mais em baixo, a diretora técnica encomenda maiores quantidades diretamente aos laboratórios.

As encomendas são deixadas na zona do postigo, local onde são posteriormente separadas e identificadas. A sua receção e verificação acontece numa zona anexa à zona de armazenamento dos produtos. A receção das encomendas é realizada no Sifarma 2000, sendo obrigatório conferir quantidades, prazos de validade, o preço de venda à farmácia e o preço de venda ao público. Nos produtos de venda livre, a farmácia tem já margens pré-estabelecidas. No final da receção é emitido o comprovativo de receção da encomenda, que é arquivado juntamente com a fatura.

Os produtos, depois de serem rececionados, são posteriormente armazenados conforme as condições de temperatura e humidade necessárias para a sua boa conservação. O armazenamento dos produtos realiza-se em gavetas modulares de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética, tendo em conta o sistema de Denominação Internacional.

A farmácia também segue as normas *First Expired*, *First Out* (FEFO) e *First In, First Out* (FIFO), ou seja, os produtos com validade menor são colocados à frente para serem os primeiros a sair. Outros produtos de venda livre como os dentários, dermocosméticos, veterinários e de higiene íntima são colocados ou no armazém ou nos lineares.

Durante o estágio, estive encarregue de rececionar, armazenar e organizar produtos, o que me permitiu uma melhora na qualidade do atendimento e uma redução do tempo de atendimento.

A zona de atendimento da farmácia é constituída por 4 postos de atendimento. Em cada posto, encontra-se um computador com o programa Sifarma instalado, uma impressora de etiquetas e um leitor ótico. Nesta zona da farmácia, também existe uma área de espera

para os utentes e uma balança. Esta divisão da farmácia é marcada pela existência de lineares com produtos de venda livre. Uma das minhas funções no decorrer do estágio era reposição e organização dos lineares, o que permitiu-me obter conhecimentos sobre os produtos e estratégias de marketing aplicadas pela farmácia.

O farmacêutico tanto pode ser o primeiro a contactar com o utente, como pode ser o último, contudo é necessário responder às necessidades farmacológicas do utente. O utente tem de se sentir esclarecido e tranquilizado após o atendimento e para isso é necessário usar uma linguagem e gestos objetivos ajustados a cada utente. No decorrer do meu estágio, deparei-me com utentes com dificuldades auditivas, tendo de adquirir estratégias para elaborar uma discussão.

As prescrições médicas podem ser eletrónicas e manuais, apresentando-se na forma desmaterializada ou materializada. Na duração do estágio, observei que as receitas mais apresentadas são as de formato desmaterializado, o que muitas vezes não agrada a alguns utentes, especialmente os de idade mais avançada.

As receitas manuais têm validade de 30 dias e necessitam do símbolo dos 40 anos do sistema nacional de saúde, da justificação (falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou no caso de o clínico prescrever até 40 receitas por mês), vinheta do médico, do local de prescrição, identificação do doente, a data, a assinatura do prescriptor, designação do medicamento por Denominação Comum Internacional, seguida ou não por nome comercial, identificação da dosagem, forma farmacêutica, número de unidades a dispensar e posologia.

O farmacêutico para além de dispensar os produtos, também deve verificar a existência de interações medicamentosas, a adequação da terapêutica, o plano que abrange o doente, posologia, possíveis efeitos adversos e o modo de administração.

A comparticipação dos MSRM pode ser feita pelo Sistema Nacional de Saúde ou por outra entidade (seguradoras, ordens, entre outros). Estes regimes de comparticipação estão descritos no Decreto-Lei nº 103/2013. Em certas situações, o utente podia usufruir de mais que um organismo de comparticipação.

Os organismos que eu tive mais contacto foram o 01 (Sistema Nacional de Saúde) e o 48 (Regime Pensionista do Sistema Nacional de Saúde). Contudo não foram os únicos, outros regimes foram os SAMS (Serviços de Assistência Médica Social), os prestados por seguradoras (Fidelidade, Allianz, entre outros), organismo DS (engloba os diabéticos inseridos no “Plano de Programa Nacional de Prevenção e Controlo de Diabetes”), entre outros.

No decorrer do estágio, aprendi a validar as receitas e a forma correta para abordar um utente e para a dispensa de medicação. Após a aquisição destes conhecimentos, fui autorizado a realizar atendimentos de forma autónoma, tendo sempre consciência da responsabilidade que assumi.

A necessidade de verificar os prazos de validade dos produtos advém da garantia de segurança na dispensa dos mesmos. No decorrer do meu estágio, procedi à confirmação do prazo de validade nas embalagens, seguindo uma lista emitida mensalmente pelo Sifarma 2000. Esta lista contém produtos cujo prazo de validade finda daí a 3 meses. Os produtos separados são colocados num local específico, de modo que seja dispensada a maior quantidade de produtos possível. Durante o estágio, também dispensei vários psicotrópicos e estupefacientes, tendo sempre o cuidado de arquivar os registos. No início de cada mês, até ao dia 8, eram enviadas as receitas dispensadas no mês anterior ao Infarmed.

Os utentes da Farmácia da Mata Real, frequentemente, recorriam ao uso da automedicação em casos de episódios de queixa passageiros e sem gravidade, como por exemplo em estados gripais e constipações, diarreia e queimaduras de 1º grau.

Durante o atendimento, é necessário avaliar os sintomas sentidos pelo utente para escolher a melhor terapêutica. Este atendimento tem de esclarecer e satisfazer o utente.

Durante o estágio, foi recorrente o aconselhamento de alguns MNSRM e medidas não farmacológicas adequadas.

A Farmácia da Mata Real contém um gabinete privado onde prestei os serviços de medição da pressão arterial. Neste gabinete existe uma mesa com o aparelho e materiais necessários para a prestação do serviço. As paredes do gabinete estão decoradas com cartazes e o preço alusivos ao serviço realizado.

2.1.4. Diversidade de produtos

As farmácias dispensam os produtos enumerados no artigo 33º do Decreto-Lei 307/2007, como por exemplo: substâncias medicamentosas, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, suplementos alimentares, medicamentos e produtos homeopáticos e veterinários, entre outros.

O aconselhamento farmacêutico é sempre importante, mas ganha relevância nos produtos cosméticos, uma vez que eles também representam uma grande percentagem dos produtos disponíveis. Assim, é sempre importante que os profissionais farmacêuticos tenham

formação continua neste tipo de produtos. As principais marcas de produtos cosméticos que a farmácia da Mata Real disponibiliza são a Bioderma®, Avene®, Ducray®, Dr.Grandel®, Uriage® e Mustela®.

A farmácia da Mata Real distingue-se pelo seu portefólio de suplementos alimentares, com foco especial nos produtos auxiliares da função cerebral e fadiga, sono, função motora e sistema imunitário. A venda de dispositivos médicos também marca o dia a dia na farmácia, sobretudo produtos como pensos, ligaduras, testes de gravidez, máscaras, luvas, termómetros, frascos para colheita de urina e meias de compressão, entre outros.

2.1.5. Sistema informático

As encomendas são deixadas na zona do postigo, local onde são posteriormente separadas e identificadas. A sua receção e verificação acontece numa zona anexa à zona de armazenamento dos produtos. O armazenamento dos produtos realiza-se em gavetas modulares de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética, tendo em conta o sistema de Denominação Internacional.

A farmácia também segue as normas FEFO e FIFO, ou seja, os produtos com validade menor são colocados à frente para serem os primeiros a sair. Outros produtos de venda livre como os dentários, dermocosméticos, veterinários e de higiene íntima são colocados ou no armazém ou nos lineares.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Dificuldade na comunicação com os utentes

No decorrer do curso, adquirimos vários conhecimentos que são preciosos para a nossa profissão, no entanto uma das maiores dificuldades com que me deparei foi a comunicação com os utentes. Eu penso que uma das lacunas no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é a falta de experiência prática e desenvolvimento de estratégias de comunicação. Ao longo do estágio, com a ajuda da equipa da farmácia da Mata Real fui adquirindo algumas estratégias de comunicação que permitiram-me melhorar a forma como eu lidava com o público.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

As formações são importantes para o aumentar o leque de conhecimentos sobre os produtos e inovações, sendo uma mais-valia para o profissional e para o utente, uma vez que este vai receber um atendimento em que todas as suas dúvidas são esclarecidas no momento da venda.

Tabela 2. Ações formativas realizadas ao longo do estágio

Data de realização	Ações formativas
10 de fevereiro	Formação Tillman® sobre Imunoressist® e Systelle®
15 de março	Formação Telfast ®
8 de maio	Formação Bioactivo®
11 de maio	Formação Avene® sobre os produtos solares
15 de maio	Formação Neutrogena®
2 de junho	Formação Perrigo® sobre Caladryl®, Paranix®

2.3.2. Preparação e dispensa de medicamentos manipulados e de suspensões extemporâneas

O laboratório da farmácia contém os materiais e matérias-primas necessárias para a preparação de manipulados, folha de validação, rótulos e registos.

Neste local também estão localizadas as folhas de cálculo, o Formulário Galénico e a Farmacopeia Portuguesa. No decorrer do estágio preparei manipulados e suspensões extemporâneas.

Na receita dos medicamentos manipulados deve constar o prescriptor, dosagem e quantidade ou outra indicação adicional em campo de notas, não podendo nenhum destes campos estar rasurado sem assinatura e justificação do médico. A diretora técnica da farmácia da Mata Real garantiu sempre as condições para a preparação destes medicamentos, segundo as Boas Práticas descritas na Portaria nº 594/2004, o que implica a verificação da qualidade das matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados satisfazem as exigências da respetiva monografia, pela análise do boletim analítico que acompanha cada matéria-prima, o registo da ficha de preparação devidamente rubricada (número de lote atribuído ao medicamento preparado, composição do medicamento, descrição das matérias-primas usadas, descrição do modo de preparação e registo dos resultados dos controlos efetuados).

O rótulo do medicamento manipulado deve conter o número do lote atribuído ao manipulado, o prazo de utilização, as condições de conservação, instruções especiais, via de administração, posologia, identificação da farmácia e identificação do diretor técnico.

O preço de venda do manipulado é calculado tendo em conta o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem.

No decorrer do estágio, preparei várias suspensões orais de Trimetropim 1% e soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação, procedi ao preenchimento das respetivas fichas de preparação, registo de débitos de matérias-primas e a elaboração de rótulos. Durante a realização destas tarefas, recorri a conhecimentos previamente adquiridos durante a formação académica.

As suspensões extemporâneas que dispensei foram preparadas durante o atendimento, devido à instabilidade do fármaco que se apresenta, geralmente, na forma de pó. As suspensões mais habituais foram os antibióticos (amoxicilina, ácido clavulânico e azitromicina). No ato da dispensa, era obrigatório informar os utentes da necessidade de armazenar o medicamento corretamente no frio e de agitar antes da toma.

2.4. Ameaças

2.4.1. Rutura de stock de produtos

No decorrer do estágio, uma das ameaças que identifiquei foi a rutura de stock de alguns produtos, como por exemplo: injetáveis (Trulicity[®], Ozempic[®], Victoza[®]), medicamentos (Rivotril[®], Inderal[®]), cremes de uso íntimo (Ovestin[®]), entre outros.

A escassez destes produtos dificultou a prestação dos serviços, chegando mesmo a criar desconfiança entre o utente e o profissional de saúde.

2.4.2. Alteração de preços de MSRM

No decorrer do estágio, presenciei a um processo de alteração de preços de alguns medicamentos. Os medicamentos com o preço de venda a público (PVP) máximo inferior a 15 euros sofreram um aumento de preços. Os medicamentos com um PVP máximo de 10 euros aumentaram em 5 por cento, enquanto os medicamentos com um PVP máximo entre 10 e 15 euros sofreram um aumento de 2 por cento.

Alguns medicamentos que custam mais de 15 euros desceram, após uma comparação do PVP com a média dos PVPs praticados pelos quatro países de referência (Espanha, França,

Itália e Eslovénia) ou seja, quando o PVP praticado em Portugal o era superior à média, este é reduzido até ao máximo de 5 por cento.

Esta alteração de preços sobrecarregou a equipa da farmácia uma vez que era necessária mais atenção na receção e no momento da dispensa e foi necessária uma verificação de stocks.

3. Casos clínicos

Caso 1

Uma senhora de 56 anos dirigiu-se à farmácia e queixou-se que tinha sido picada por um inseto pouco tempo antes de se deslocar à farmácia. A senhora queixava-se de prurido e ardor intensos na zona da picada e a zona da picada encontrava-se bastante vermelha e inchada. A senhora pediu uma pomada com um corticosteroide.

Tendo em conta o estado da senhora, dispensei um tubo de pomada com um corticosteroide (hidrocortisona) de venda livre, relembrando a utente das consequências da aplicação a longo prazo deste tipo de pomadas. Seguidamente, dispensei um anti-histamínico de venda livre (cetirizina) e recomendei a toma de um comprimido à noite, uma vez que um dos efeitos adversos mais comuns da cetirizina é a sonolência. Uma outra recomendação apresentada à senhora foi o uso de gelo para alívio da dor e prurido e para diminuir a inflamação.

Caso 2

Um senhor, com cerca de 33 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de desconforto no pé direito. O senhor também alertou para a presença de manchas vermelhas nos dedos, de um odor e prurido intenso. Depois de observar o pé, era perceptível os sintomas descritos pelo utente. Depois de um diálogo, o senhor contou que “transpirava muito dos pés”. Depois de uma discussão com a farmacêutica presente, concluímos que se tratava de uma situação de pé de atleta.

Assim, dispensei ao doente a pomada Betadine[®] para desinfetar a área, um creme com um antifúngico, Lamisil[®] (terbinafina) e um pó da marca Akileine[®] para reduzir a transpiração e a proliferação bacteriana. Também recomendei o utente não andar descalço e a usar calçado menos fechado.

Caso 3

Uma adolescente de 16 anos deslocou-se à farmácia após ter sofrido uma queimadura solar enquanto fazia praia nesse dia, com queixas de dor e prurido.

Depois de verificar os sintomas descritos pela doente, questionei o tempo de exposição solar, em que altura do dia e se tinha colocado protetor. A utente disse que tinha chegado à praia por volta das 11 da manhã, tendo logo chegado protetor ao corpo todo, contudo foi para a água passado meia hora e não aplicou mais protetor. A utente também afirmou que o protetor que estava a utilizar tinha um fator de proteção solar (spf) 30.

Desta forma, decidi dispensar um creme para o alívio do prurido da marca Caladryl[®], um creme para o tratamento da queimadura em si, Biafine[®], e um protetor com spf 50 e resistente à água. Também recomendei a utente a aplicar o protetor sempre depois de ir à água. A utente também foi informada que o protetor devia-se ser reaplicado de 4 em 4 horas, mesmo se não fosse ao mar.

Caso 4

Uma senhora, com cerca de 40 anos, deslocou-se à farmácia com queixas de desconforto no olho esquerdo, queixando-se do olho seco e irritado. Depois de dialogar com a utente, percebi que ela tinha estado a limpar e umas gotas de um líquido corrosivo entraram no olho. A senhora afirmou que tinha lavado o olho com água abundante. Depois de observar o olho, juntamente com o técnico de farmácia, conclui que se tratava de uma irritação, sem gravidade, que afetava apenas uma pequena parte do olho.

O tratamento a que recorri baseava-se numa gota da marca Artelac[®], que continham dexpanthenol, o que permitia acelerar a cicatrização, e ácido hialurónico que permite a hidratação do olho, aliviando os sintomas de olho seco, apresentadas pela senhora.

Caso 5

Um senhor de 25 anos deslocou-se à farmácia, em abril, com queixas de tosse seca, rinorreia e congestionamento nasal. O utente afirmou que eram os únicos sintomas que sentia e que eles tinham aparecido no início do dia anterior. Após uma breve conversa com o utente, foi dado a compreender que o utente não sofria de asma e que este episódio era comum nesta

altura do ano. Juntamente com a farmacêutica presente, conclui que se tratava de uma tosse alérgica.

O tratamento escolhido iria ter a duração de 7 dias e englobava a levodropropizina, marca comercial Levotuss®, para o tratamento da tosse seca (o utente iria tomar 1 comprimido de 8 em 8 horas), um anti-histamínico para o tratamento da rinorreia, Telfast® 180 mg (1 comprimido por dia), e uma água do mar para ajudar no congestionamento nasal.

4. Considerações finais

Durante o estágio, compreendi melhor o papel do farmacêutico como um agente de saúde pública e o funcionamento de uma farmácia. O farmacêutico comunitário é, normalmente, o primeiro profissional a estar em contato com o utente, cabendo ao farmacêutico decidir a melhor ação para satisfazer as necessidades do utente.

O meu estágio na Farmácia da Mata Real mostrou-se uma mais-valia para o meu desenvolvimento profissional. Durante este período, aprofundei os conhecimentos que tinha previamente adquirido, adquiri novas competências e métodos de trabalho. A equipa desta farmácia permitiu-me trabalhar de forma autónoma, aprendendo com os meus erros e evoluir os meus pontos fracos. Nesta farmácia aprendi os básicos de como abordar cada situação que ocorra em farmácia comunitária, contribuindo para o meu futuro profissional.

Bibliografia

Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 1.ª série, no 168, 2007, 6083 - 6091

Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto, Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 1.ª série, no 148, 2007, 4030 - 4045

Decreto-Lei n.º 16/2013, de 8 de Fevereiro, Regime jurídico das farmácias de oficina, Diário da República, 1.ª série, no 28, 2013, 769 - 770

Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio, Regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, Diário da República, 1.º Suplemento, 1.ª série, no 92, 2012, 2478-(2) a 2478-(7)

Infarmed, I.P. “Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde”. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

Decreto-Lei n.º 103/2013, de 26 de Julho, Regime geral das participações do Estado no preço dos medicamentos, Diário da República, 1.ª série, no 143, 2013, 4427-4428

Portaria n.º 364/2010, de 23 de Junho, Regime de preços e participações destinados a pessoas com diabetes, Diário da República, 1.ª série, no 120, 2010, 223-2225

Parte II

Monografia

“Uso da cannabis medicinal na epilepsia infantil farmacorresistente”

Sob orientação do Professor Doutor Nuno Ricardo Esteves Ferreira

Lista de abreviaturas

- 2-AG - 2-araquidonoilglicerol
- AEA - N-araquidonoil-etanolamida
- ASD - Antiseizure Drug
- AVC – Acidente vascular cerebral
- CBD - Canabidiol
- CBN - Canabinol
- EEG - Eletroencefalografia
- EMA - European Medicines Agency
- ENT-I - Transportador de nucleosídeo equilibrado
- ENV - Estimulação do Nervo Vago
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - Food and Drug Administration
- GABA - Ácido Gama-aminobutírico
- GPR55 - Recetor 55 acoplado à proteína G
- ILAE - International League Against Epilepsy
- MES - Maximal Electroshock
- NICE - National Institute for Health and Care Excellence
- NMDA - N-metil-D-aspartato
- PTZ - Pentylenetetrazol
- RCM - Resumo das Características do Medicamento
- RM - Ressonância Magnética
- SNC - Sistema Nervoso Central
- SUDEP - Sudden Unexplained Death in Epilepsy
- TC - Tomografia Computorizada
- THC – Tetrahydrocannabinol
- TRPV1 - Recetor transitório dos canais vanilóide tipo 1
- VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A epilepsia é uma patologia que afeta desde crianças a idosos. O seu errado diagnóstico e/ou terapêuticas inadequadas pode levar ao diagnóstico subsequente da epilepsia farmacorresistente. Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a epilepsia farmacorresistente é definida pela incapacidade de controlar as crises com recurso a dois regimes terapêuticos adequados para o tipo de epilepsia e convulsões, que sejam bem tolerados e administrados adequadamente.

A epilepsia farmacorresistente é predominante na faixa etária dos 6 aos 15 anos de idade, uma vez que é nesta faixa em que o diagnóstico e ajuste da terapêutica farmacológica é mais difícil. Nos últimos anos, o uso da cannabis medicinal nesta patologia tem sido estudado, tendo demonstrado resultados promissores. O canabidiol (CBD), em especial, tem-se revelado uma ferramenta útil na diminuição da frequência das convulsões e, conseqüentemente, impacta a qualidade de vida dos doentes.

A investigação do uso da *cannabis* medicinal também se tem debruçado nas associações do CBD com outros fármacos, como o clobazam. Os estudos realizados nesta área têm revelado que estas associações são capazes de diminuir a frequência e intensidade das convulsões. Contudo, a existência de estudos ainda é insuficiente para levar à aprovação definitiva do uso desta planta para o tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente.

A presente monografia tem como objetivo demonstrar o papel da *cannabis* medicinal e dos compostos que são obtidos a partir desta (ex.:CBD) no tratamento da epilepsia, incidindo sobretudo na epilepsia infantil farmacorresistente.

Palavras-chave: Epilepsia; *Cannabis*; Farmacorresistente; CBD; Crianças

Abstract

Epilepsy is a pathology that affects from children to the elderly. Their misdiagnosis and/or inadequate therapies can lead to the subsequent diagnosis of drug-resistant epilepsy. According to the International League Against Epilepsy (ILAE), drug-resistant epilepsy is defined by the inability to control seizures using two therapeutic regimens suitable for the type of epilepsy and seizures that are well tolerated and adequately controlled.

Drug-resistant epilepsy is predominant in the age group of 6 to 15 years, as it is in this range that diagnosis and adjustment of pharmacological therapy are most difficult. In recent years, the use of medical cannabis in this pathology has been studied, having shown promising results. Cannabidiol (CBD), in particular, has been shown to be a useful tool in decreasing the frequency of seizures and, consequently, impacts on the quality of life of patients.

Research on medical *cannabis* use has also focused on CBD's associations with other drugs, such as clobazam. Studies conducted in this area have revealed that these associations are able to decrease the frequency and intensity of seizures. However, the existence of studies is still insufficient to lead to the definitive approval of the use of this plant for the treatment of drug-resistant childhood epilepsy.

This monograph aims to demonstrate the role of medical *cannabis* and the compounds that are obtained from it (e.g. CBD) in the treatment of epilepsy, focusing mainly on drug-resistant childhood epilepsy.

Key words: Epilepsy; *Cannabis*; Pharmacoresistant; CBD; Children

I. Introdução

A epilepsia é uma patologia de difícil diagnóstico, cujos relatos datam há mais de 3000 anos. Os antigos gregos, romanos e árabes pensavam que a origem da epilepsia era divina, encarando-a como um castigo dos deuses. Galeno e Hipócrates, os pais da farmácia e medicina, respetivamente, foram os primeiros a descrever a epilepsia em pormenor nas suas obras e a acreditar a sua origem a um mal localizado no doente. Contudo, a epilepsia só foi encarada como uma doença mental a partir do século dezoito.

Atualmente, a epilepsia afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, desde lactentes a idosos. A epilepsia infantil farmacorresistente, segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), é definida pela incapacidade de controlar as crises com recurso a dois regimes terapêuticos adequados para o tipo de epilepsia e convulsões, que sejam bem tolerados e administrados adequadamente. Embora rara, esta patologia afeta 1% das crianças diagnosticadas com epilepsia nos Estados Unidos da América (EUA), traz enormes consequências associadas. Esta patologia é de difícil diagnóstico e tratamento, sendo identificada demasiado tarde em muitas ocasiões. A epilepsia infantil farmacorresistente pode impactar a qualidade de vida de uma pessoa de forma irreversível, logo a pesquisa de uma terapêutica eficaz é fulcral.

Uma das terapêuticas inovadoras em destaque, é a terapêutica com a *cannabis sativa*. Esta planta possui vários compostos, no entanto são os canabinóides que merecem especial atenção. Estes compostos, em especial o canabidiol (CBD), têm demonstrado eficácia no tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente.

2. Epilepsia

A epilepsia é uma doença caracterizada por alterações repentinas, as conhecidas “crises” ou convulsões, do comportamento do indivíduo causadas por alterações neurológicas. Estas alterações neurológicas são causadas quando os impulsos elétricos se tornam irregulares, normalmente nas convulsões, e mais frequentes, afetando o comportamento do indivíduo. O diagnóstico de novos casos é mais comum no primeiro ano de vida e em doentes com mais de 70 anos. (Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, 2006)

Segundo a Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, é estimado que o número de doentes epiléticos varie entre os 40 000 a 70 000 com uma incidência de cerca de 2.500 a 5.000 novos casos todos os anos.

O diagnóstico desta patologia é realizado quando o indivíduo já tenha passado por pelo menos dois eventos de convulsões que não tenham sido causados por fatores externos (ex.: privação da utilização de drogas ou valores de glicémia baixos).

O aparecimento da epilepsia pode ser potenciado por certos eventos, nomeadamente:

- Parto prematuro e baixo peso ao nascer
- Trauma durante o parto
- Convulsões no primeiro mês de vida
- Estrutura cerebral natal anormal
- Hemorragia cerebral
- Anomalias vasculares cerebrais
- Traumatismo cerebral grave ou hipoxia cerebral
- Tumores cerebrais
- Infecções cerebrais
- Acidente Vascular Cerebral
- Paralisia cerebral
- Atraso no desenvolvimento mental
- Ocorrência de convulsões poucos dias após um traumatismo craniano
- História familiar de epilepsia ou convulsões febris
- Alzheimer
- Convulsões febris de longa duração
- Abuso de drogas

Quando um indivíduo já possua predisposição para crises, é necessário ter especial atenção a alguns fatores que as possam provocar, como:

- Stress
- Privação de sono ou fadiga
- Abuso contínuo de drogas
- Fraca adesão ao tratamento com fármacos antiepiléticos

A epilepsia é uma condição crónica que pode afetar a qualidade de vida dos doentes, mas 70 a 80% dos doentes conseguem controlar a doença com sucesso. Para que isso aconteça, é necessário que os doentes estejam bem informados, que tenham uma atitude positiva, estejam a ser acompanhados de perto por uma equipa médica e tenham aderindo aos esquemas terapêuticos propostos (Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, 2006).

2.1. Anatomofisiopatologia da epilepsia

O sistema nervoso pode sofrer uma alteração conhecida como epileptogénese. A epileptogénese é uma alteração que envolve modificações na excitabilidade neuronal, ou seja, um axónio neuronal lesionado torna-se anormalmente excitável e potencialmente epileptogénico. Imediatamente instituem-se conexões anatómicas e fisiológicas que se desenvolvem em uma alteração epileptogénica capaz de se manifestar clinicamente. Os fatores que podem potenciar o aparecimento da epilepsia, podem ser classificados como:

- Fatores genéticos: predisposição familiar para um determinado tipo de epilepsia
- Fatores circunstanciais: febre, privação de drogas, stress, hipoxia cerebral, hipoglicémia, entre outros
- Fatores adquiridos: alcoolismo crónico, tumores cerebrais, lesões vasculares cerebrais, exposição a substâncias tóxicas, certos fármacos, e traumatismos cranianos (Löscher et al., 2020).

A síndrome de Angelman, a síndrome do X Frágil, a esclerose tuberosa e a neurofibromatose são exemplo de patologias que contribuem para a suscetibilidade genética. Estas patologias podem levar a anormalidades cromossómicas que provocam padrões neurais anormais que alteram o circuito neuronal.

As alterações cerebrovasculares (hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral (AVC) isquémico) e outras adquiridas (traumatismo craniano, infeções cerebrais) provocam uma resposta inflamatória e formação de tecido cicatricial que irrita o tecido neural e, por tanto, leva à alteração do circuito neuronal.

O neoplasma é uma massa anormal de tecido que cresce de forma descoordenada mesmo depois do estímulo inicial ter cessado. Esta massa anormal pode provocar a irritação da massa cinzenta e danos cerebrais. As alterações metabólicas e neurodegenerativas (ex.: alzheimer) podem levar a deficiências enzimáticas hereditárias e acumulação de placas ricas em proteína, respectivamente, que têm como consequência atrofia cerebral e alterações no circuito neuronal.

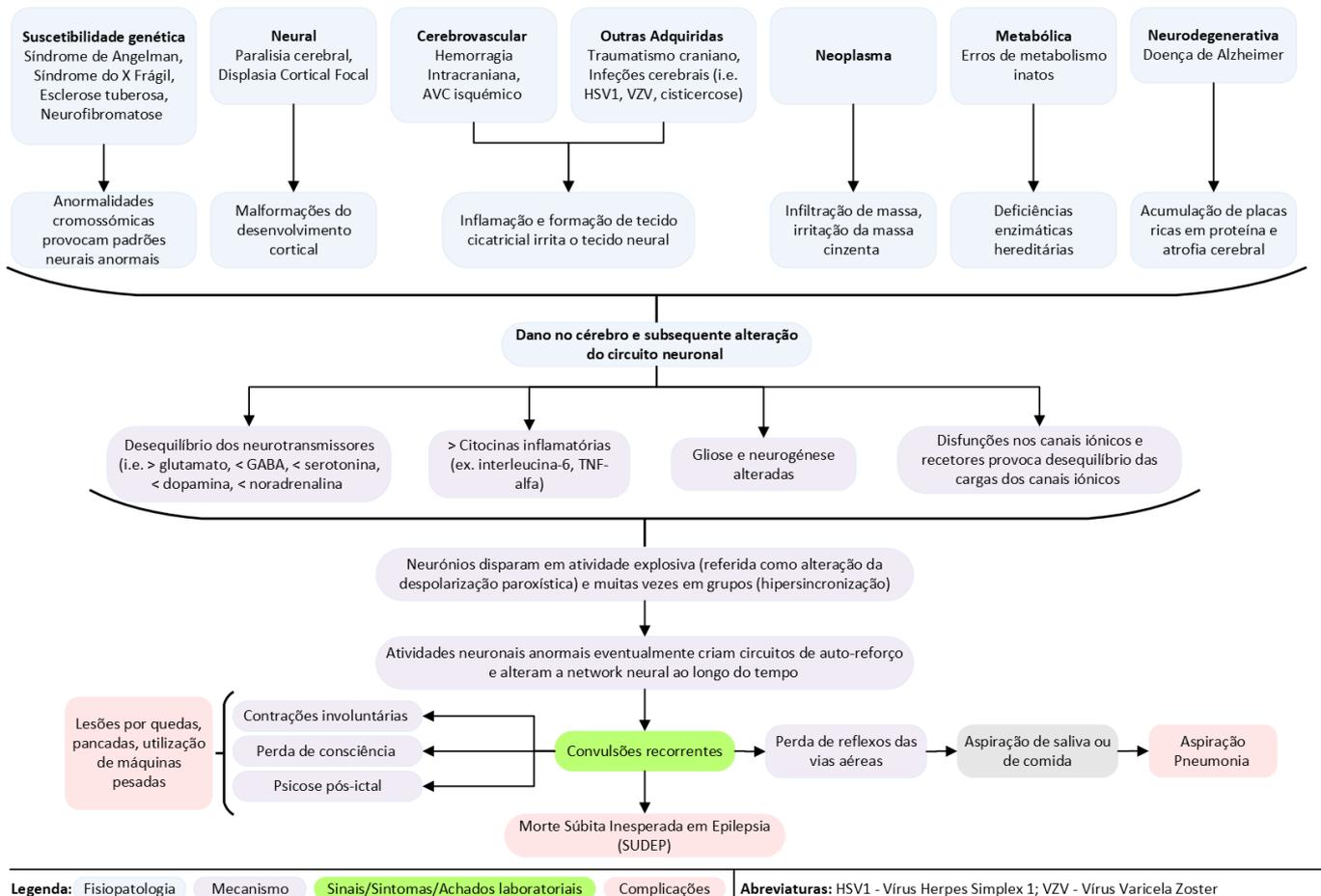
Os sintomas desta patologia dependem do local de iniciação da atividade, da sua propagação e da sua extensão, por exemplo, se o local comprometido for o córtex motor, os sintomas mais comuns são as convulsões, por outro lado, se o local comprometido for o hipotálamo, a perda de consciência é comum.

Quando o circuito neuronal sofre alguma alteração, regista-se um desequilíbrio nos neurotransmissores (aumento da concentração de glutamato e diminuição da concentração do GABA, serotonina, dopamina e noradrenalina), um aumento da libertação de citocinas inflamatórias (ex.: interleucinas), uma alteração da neurogênese, o aparecimento gliose (doença vascular, que causa pequenas cicatrizes no cérebro, causadas por obstruções nos pequenos vasos sanguíneos cerebrais) e disfunções nos canais iónicos e recetores. Estes processos levam à hiperexcitabilidade neuronal e, conseqüentemente, podem provocar convulsões recorrentes.

As convulsões, segundo estudos experimentais, iniciam-se quando os canais de sódio se abrem devido ao influxo de cálcio extracelular provocado pelo dano no cérebro, levando à criação de potenciais de ação, ocorrendo assim uma despolarização da membrana neuronal. Após esta despolarização da membrana neuronal, há a geração de um pós-potencial hiperpolarizante mediado pelos recetores GABA_A ou pelos canais de potássio. (Fig. I)

A propagação deste potencial envolve um aumento da concentração extracelular de potássio que modera o potencial de membrana dos neurónios circunjacentes, um aumento da concentração de cálcio nas terminações pré-sinápticas e a ativação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), que por sua vez causa um maior influxo de cálcio extracelular e maior atividade elétrica. Assim, quando um número suficiente de neurónios é afetado, a propagação dos impulsos para outras zonas é realizada através dos corpos calosos. Estes processos levam à ocorrência de convulsões recorrentes que por sua vez podem levar a contrações

involuntárias, perda de consciência, confusão, alterações das vias aéreas e, no limite, à Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP). (Fig. I)



Legenda: Fisiopatologia Mecanismo Sinais/Sintomas/Achados laboratoriais Complicações Abreviaturas: HSV1 - Vírus Herpes Simplex 1; VZV - Vírus Varicela Zoster

Figura I. Patogênese da epilepsia (Adaptado de University of Calgary, 2022).

2.2. Classificação da epilepsia e das crises

As crises e os diferentes tipos não eram reconhecidos de forma distinta até 1969, ano em que Gastaut criou a chamada classificação moderna (Gastaut, 1969; Gastaut, 1970). Em 1969, foi estabelecida a classificação internacional clínica e eletroencefalográfica que foi resultado de um consenso entre vários especialistas. Distingue crises com início focal daquelas com início generalizado. A classificação de Gastaut inclui os seguintes sete critérios:

- manifestações clínicas e eletroencefalográficas
- Eletroencefalografia (EEG)
- idade de início
- fenómenos neuropsiquiátricos
- resposta ao tratamento
- causa

- fisiopatologia conhecida ou hipotética (Gastaut, 1964; Gastaut, 1969)

Em 1981, ILAE recorreu à tecnologia de gravação de vídeo com registo simultâneo de EEG para desenvolver uma classificação que manteve os termos parcial e generalizada, mas abandonou os restantes termos por serem considerados demasiados especulativos para a época, uma vez que existia um parecer fisiopatológico. Assim, as crises parciais passaram a estar subdivididas em três grupos:

- crises associadas a distúrbios de consciência (crises parciais complexas)
- crises sem disfunção cognitiva (crises parciais simples)
- crises que evoluíam para crises secundariamente generalizadas

(Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981).

A ILAE passou a classificar as epilepsias em idiopáticas ou sintomáticas em 1985. As epilepsias e síndromes idiopáticas são distúrbios sem nenhuma causa subjacente além de uma possível predisposição hereditária (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1985). Pouco depois, em 1989, a ILAE propôs uma revisão da classificação, onde as crises são classificadas como generalizadas ou localizadas, ou seja, “o conceito de síndrome da epilepsia definida por um conjunto de sinais e sintomas que ocorriam juntos” (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989). Neste novo sistema, são usados os termos idiopáticas, sintomáticas ou criptogénicas para caracterizar as causas. Apesar de a classificação ter sido atualizada em 2010, ela ainda era considerada insuficiente. Desta forma, em 2017, a terminologia focal e generalizada foi introduzida, o que permitiu a classificação de crises com origem desconhecida (Fisher et al., 2017).

As crises epiléticas, na classificação de 2017, são divididas em crises focais, quando a origem se localiza num só hemisfério cerebral e em crises generalizadas, quando a origem se localiza em ambos os hemisférios cerebrais. As crises podem ainda ser classificadas como de início desconhecido. (Tab.1) A inclusão do estado de consciência na classificação é opcional, mas como tem grande relevância prática, é recorrente o seu uso. Assim, a classificação faz uso de uma base anatómica (manifestações) e de uma base comportamental (consciência). (Tab.2)

Tabela I. Classificação das crises epiléticas

Classificação de crises epiléticas		
Início Focal	Sem perturbação da consciência	Início motor Automatismos Atónica Clónica
	Com perturbação da consciência	Espasmos epiléticos Hipercinética Mioclónica Tónica Início não motor Autonómica Paragem de atividade Cognitiva Emocionais Sensoriais
	Focal para tónico-clónica bilateral	
Início Generalizado	Motor	Tónico-clónica Clónica Tónica Mioclónica Mioclónica-tónica-clónica Atónica Espasmos epiléticos
	Não motor (Ausência)	Típica Atípica Mioclónica Mioclonia palpebral
Início Desconhecido	Motor	Tónico-clónico Espasmos epiléticos
	Não motor	Paragem de atividade
Não classificável		

As crises focais podem ser classificadas tendo em conta o estado de consciência e os sinais e sintomas motores e não motores, geralmente os sinais motores são predominantes. Por sua vez, as crises generalizadas são classificadas em crises motoras e não motoras. O termo consciência refere-se ao grau de perceção e/ou capacidade de resposta do doente a estímulos externos. Por sua vez, o termo perceção refere-se ao facto de o doente ter noção dos eventos ocorridos durante o período de crise e à capacidade de recordá-los posteriormente. Por fim, o termo capacidade de resposta refere-se à capacidade de o doente executar comandos simples ou movimentos voluntários (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981).

As crises com sinais motores (automatismos) envolvem movimentos involuntários coordenados, normalmente seguidos de estados de amnésia. Os automatismos podem ser subdivididos em:

- Alimentares
- Mímicos (exprimem estado emocional do doente durante a crise, geralmente, de medo)
- Gestuais, básicos ou elaborados verbais (Fisher et al., 2017).

A classificação das crises de início desconhecido está dividida nas não classificáveis, motoras e nas não motoras, tónico-clónica, espasmos epilépticos e paragem de atividade. Uma crise de início desconhecido pode ser posteriormente classificada tónico-clónica, espasmos epilépticos ou paragem de atividade.

Tabela 2. Sinais e sintomas de diferentes tipos de crises (Adaptado de Fisher et al., 2017).

Tipo de crise	Sinais e sintomas
Tónica	Contração muscular rígida e violenta, que fixa os membros numa posição tensa, o doente cai no chão e morde a língua
Clónica	Podem ocorrer rajadas de respiração entre os movimentos, o doente permanece cianótico e espuma saliva pela boca
Tónico-clónica	Crise inicia com estágio tónico, passando de seguida ao estágio clónico
Mioclónica	Ocorrência de espasmos, que podem ser generalizados ou limitados à face e ao tronco
Mioclónica-tónica-clónica	Crise inicia com estágio mioclónico, passando de seguida ao estágio tónico e termina com estágio clónico
Atónica	Diminuição repentina do tónus muscular, que pode originar queda da cabeça ou mesmo queda no chão
Ausência	Interrupção das atividades em curso. Olhar vazio; Movimentos clónicos nas pálpebras ou no canto da boca
Autonómica	Vómitos, palidez, sudorese, Pilo ereção, dilatação da pupila, contração dos músculos do estômago ou intestinos, incontinência
Cognitiva	Sintomas dismnésicos (<i>flashback</i> ou <i>dejá vu</i>); Ilusões sob a forma de perceções distorcidas, ou ilusões polióticas; Alucinações
Sensorial	Sensação de agulhas ou dormência; Sensações auditivas básicas ou complexas (música); Sensações visuais básicas (luzes a piscar) ou complexas (pessoas e cenas); Sensações olfativas ou gustativas

2.3. Diagnóstico

É essencial que o diagnóstico seja o mais preciso possível para que seja utilizada a terapêutica mais adequada. O diagnóstico pode basear-se nos sinais físicos e nos resultados de testes como a EEG, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM).

O diagnóstico atualmente baseia-se na classificação das epilepsias de 2017 que possui 3 níveis para auxiliar o diagnóstico (Fig. 2). No primeiro nível estabelece-se o tipo de crise com recurso a EEG, vídeo e estudos de imagem. No segundo nível estabelece-se o tipo de epilepsia e no terceiro nível é estabelecida a síndrome epilética.

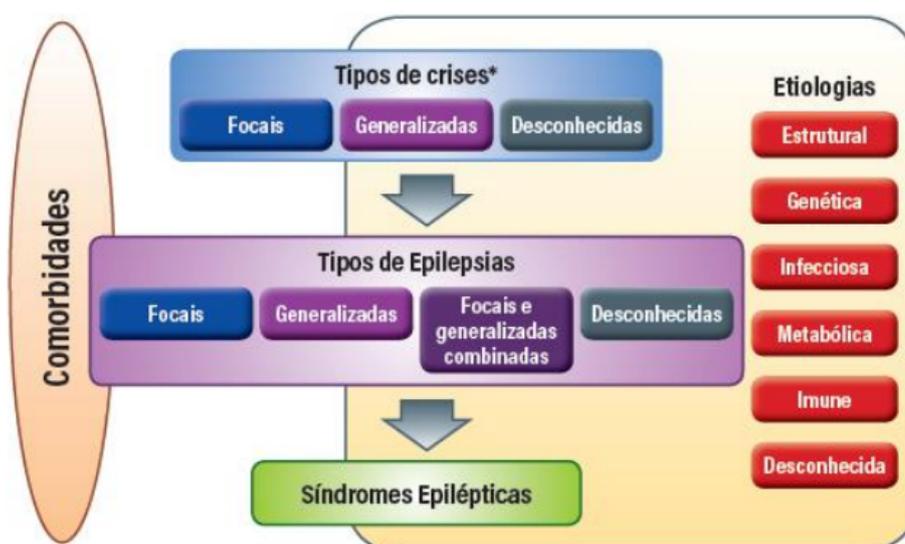


Figura 2. Quadro de classificação das epilepsias (Adaptado de Fisher et al., 2017).

Com a introdução da nova classificação, os tipos de epilepsia passaram a ser quatro:

- Focal
- Generalizada
- Focal e Generalizada Combinada
- Desconhecida

O termo síndrome epilética refere-se ao “conjunto de características que tendem a ocorrer em associação e que englobam o tipo de crises, o EEG e as alterações imagiológicas”.

Durante o diagnóstico, o médico pode ainda determinar a etiologia. A etiologia divide-se em estrutural, genética, infecciosa, metabólica e imunológica, e etiologia desconhecida. As etiologias não se sobrepõem umas as outras e um doente pode possuir mais que uma etiologia.

A etiologia estrutural implica uma lesão estrutural associada a epilepsia. As lesões podem ter origem num acidente vascular cerebral, traumatismo, infecção ou alterações genéticas.

A etiologia genética envolve a origem da epilepsia ser uma mutação genética. As epilepsias com origem genéticas podem ser variadas, uma vez que os genes envolvidos podem ou não ser conhecidos. A mutação genética pode ser hereditária, como é o caso da síndrome de epilepsia neonatal benigna (Grinton et al, 2015).

A etiologia infecciosa é caracterizada pela origem infecciosa da epilepsia. A origem infecciosa pode ser tuberculose, vírus da imunodeficiência humana (VIH), malária cerebral, toxoplasmose cerebral, encefalite viral (Scheffer et al, 2017; Vezzani et al, 2016).

A etiologia metabólica implica a existência de um distúrbio metabólico que promovem manifestações clínicas ou alterações bioquímicas por todo o corpo (como por exemplo, uremia). Estes distúrbios podem ter uma base genética ou serem adquiridas. A epilepsia imunológica implica uma inflamação do sistema nervoso central (SNC) mediada por fatores imunológicos (encefalites autoimunes) (Scheffer et al, 2017; Fisher et al, 2017).

O diagnóstico das síndromes epiléticas em recém-nascidos, lactentes e crianças, é de extrema importância devido a síndromes em que o diagnóstico precoce é um fator para o sucesso do tratamento. As síndromes são dependentes da idade e de uma variedade de comorbidades específicas. Uma síndrome de "idade variável" pode afetar recém-nascidos, lactentes, crianças, adolescentes e adultos. Estas síndromes podem ser divididas em vários grupos, como por exemplo:

- Síndromes epiléticas generalizadas com etiologia genética:
 - epilepsia de ausência na infância
 - epilepsia mioclónica infantil
- Síndromes de epilepsia focal com herança complexa presumida:
 - epilepsia visual occipital infantil
 - epilepsia fotossensível do lobo occipital
- Síndromes de epilepsia focal com etiologias genéticas, estruturais ou genético-estruturais:
 - epilepsia hipermotora relacionada ao sono
 - epilepsia do lobo temporal mesial familiar

2.4. Terapêutica farmacológica

A terapêutica da epilepsia pode passar por fármacos, cirurgia ou dieta cetogénica. A terapêutica farmacológica é a mais prevalente. Contudo, esta terapêutica foca-se em atenuar dos sintomas e não no tratamento da causa das crises. Na atualidade médica, o inventário de medicamentos antiepiléticos/ anti convulsionantes (ASD) utilizados ronda os 30, muitos dos quais só foram aprovados nas últimas 3 décadas (Fig. 3) (Löscher et al., 2020).

Geralmente, os ASDs foram concebidos recorrendo a modelos simples de convulsões em roedores, demonstrando a sua atividade anticonvulsiva em modelos simples e clássicos de convulsões, como os testes de eletrochoque máximo (MES) e pentilenotetrazol (PTZ), de elevada eficácia clínica na epilepsia, mas não na epilepsia resistente a medicamentos. Os ASDs atenuam as convulsões ao interagirem com alvos celulares, como dos canais iónicos como os de sódio, cálcio e potássio, os recetores GABA_A, a proteína transportadora GABA I (GAT1), a proteína da vesícula sináptica, entre outros (Tabela 3) (Löscher et al., 2020).

Os fármacos antiepiléticos podem ser divididos em três gerações (Fig.3) segundo o período em que foram introduzidos. Atualmente, fármacos de primeira geração, como o fenobarbital, são menos preferenciados em relação aos de segunda e terceira geração pelas cinéticas de ordem zero que possuem, pela ligação forte às proteínas plasmáticas, por serem metabolizadas pelo citocromo P450 e pela síndrome de hipersensibilidade antiepilética (Löscher et al., 2020).

Os ASDs de segunda geração mais utilizados são a gabapentina, a lamotrigina, o levetiracetam, a tiagabina, o topiramato e a pregabalina. Estes fármacos são muito utilizados uma vez que possuem uma alta biodisponibilidade oral, fraca ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo através das enzimas P450 reduzido e eliminação maioritariamente renal. No entanto, estes ASDs podem provocar efeitos adversos graves, como comprometimento cognitivo, formação de cálculos renais e encefalopatia.

A terceira geração de ASDs inclui fármacos como a lacosamida, acetato de eslicarbazepina, rufinamida, vigabatrina e clobazam.

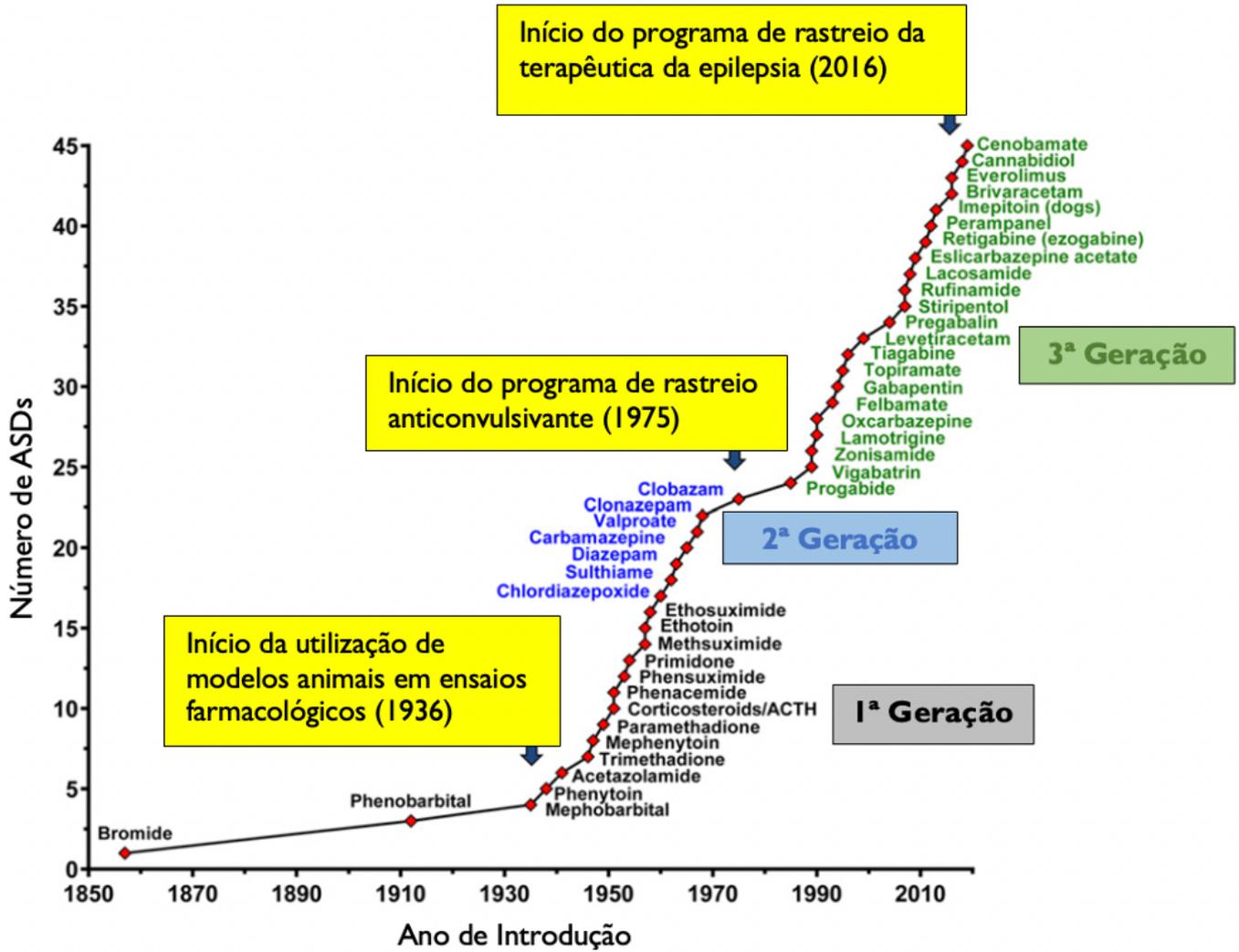


Figura 3. Introdução de ASDs no mercado de 1853 a 2019 (Löscher et al., 2020).

Tabela 3. Alvos moleculares de ASDs. (Löscher et al., 2020)

Alvos moleculares		ASDs que atuam nos alvos
Canais dependentes de voltagem	Canais de sódio dependentes de voltagem	Fenitoína, fosfenitoína ^a , carbamazepina, oxcarbazepina ^b , acetato de eslicarbazepina ^c , lamotrigina lacosamida, possivelmente topiramato, zonisamida, rufinamida
	Canais de cálcio dependentes de voltagem (Tipo T)	Etossuximida
	Canais de potássio dependentes de voltagem (K _v 7)	Retigabina (ezogabina)
	Recetores GABA _A	Fenobarbital, primidona, estiripentol, benzodiazepinas (incluindo diazepam, lorazepam, midazolam e clonazepam), possivelmente topiramato, felbamato, retigabina (ezogabina)
Inibição mediada por GABA	Transportadores GABA GAT1	Tiagabina
	Transaminase GABA	Vigabatrina
	Ácido glutâmico descarboxilase	Possivelmente valproato, gabapentina, pregabalina
Libertação pré-sináptica	SV2A	Levetiracetam, brivaracetam
	Subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio	Gabapentina, pregabilina
Recetores ionotrópicos do glutamato	Recetor AMPA	Perampanel
Inibição da anidrase carbónica	Sinalização mTORC1 ^d	Everolimus
	Substituição enzimática lisossomal ^e	Cerliponase alfa (recombinante tripeptidil peptidase I)
Mistura/desconhecido		Valproato, felbamato, topiramato, zonisamida, rufinamida, ACTH, canabidiol, cenobamato
<p>Legenda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMPA: α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato • ACTH: adrenocorticotrofina <p>a – Pró-fármaco da fenitoína b – Serve como um pró-fármaco para a licarbazepina, principalmente a S- licarbazepina c – Pró-fármaco da S-licarbazepina d – Usado em doentes epiléticos devido ao complexo esclerose tuberculosa (TSC) e – Usado em doentes epiléticos devido à lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2</p>		

Um dos fármacos mais interessante no contexto deste tema é o clobazam, uma vez que é um fármaco utilizado em simultâneo com o CBD.

O clobazam, comercializado em Portugal sobre o nome comercial Castilium®, foi aprovado na Europa em 2011. O clobazam é um ASD de 2ª geração que se liga, de forma alostérica, ao recetor GABA_A, aumentando o número de vezes que o canal do cloro está aberto, consequentemente, o influxo deste ião aumenta, o que favorece a hiperpolarização da célula.

As benzodiazepinas ligam-se às subunidades do recetor GABA_A, não sendo o clobazam uma exceção à regra. A maioria das benzodiazepinas liga-se entre as subunidades α_1 e γ_2 do recetor, contudo, o clobazam tem maior afinidade para as subunidades α_2 , conferindo uma menor probabilidade de causar efeitos adversos. (Fig.4).

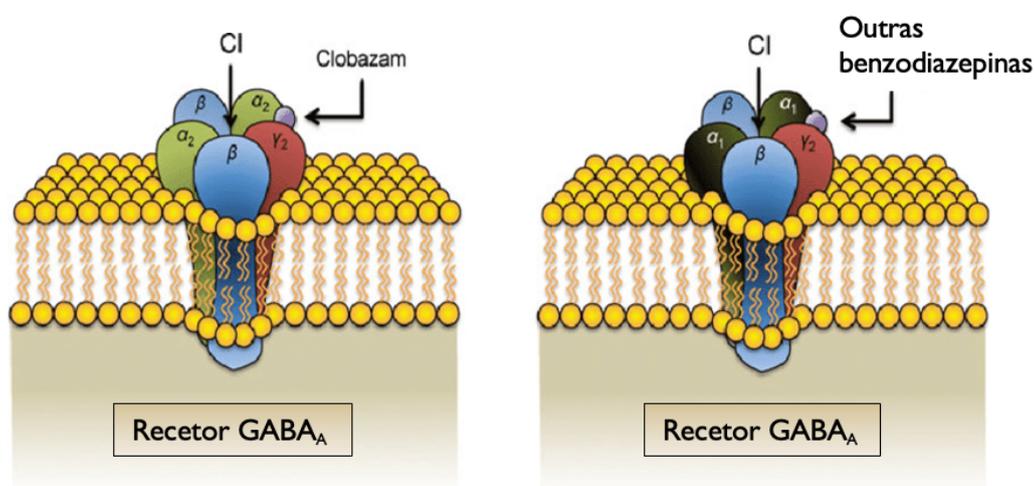


Figura 4. Locais de ligação do clobazam e de outras benzodiazepinas (Adaptado de Gauthier & Mattson, 2015). Assim, o uso simultâneo do clobazam com o CBD é interessante no caso da terapêutica da epilepsia farmacorresistente (Gauthier & Mattson, 2015).

O clobazam nunca é utilizado em dosagens superiores a 30 mg. No tratamento de doentes com idade superior a 15 anos, a dose do clobazam utilizada deve estar compreendida entre os 20 e 30 mg por dia, mas pode ser aumentada para os 60 mg por dia. Em contexto pediátrico, o uso do clobazam não é recomendado em crianças com menos de 6 anos, uma vez que ainda não foi possível criar uma forma farmacêutica para administrar este fármaco em doses seguras. Em crianças com mais de 6 anos, a terapêutica inicia-se com doses de 5 mg por dia. A dose diária neste último caso deve ser ajustada em função do peso da criança, mais precisamente entre os 0,3 e 1,0 mg por cada quilograma (INFARMED, 2023).

Em situações em a terapêutica farmacológica é ineficaz, o tratamento cirúrgico pode ser uma alternativa viável que pode beneficiar os doentes com anomalias estruturais cerebrais (tumores benignos, alterações dos neurónios, malformações vasculares e acidentes vasculares

cerebrais). O objetivo da terapêutica cirúrgica é identificar a área afetada e proceder à sua remoção, sendo assim mais utilizada em casos de crises parciais, em que apenas uma área localizada do cérebro é afetada. O intuito da cirurgia é inibir o aparecimento futuro de crises ou torná-las mais fáceis de controlar.

Nos casos em que é difícil localizar a zona do cérebro afetada, é recomendado a utilização de outras técnicas como a calosotomia. Esta técnica foca-se no corpo caloso, que é um conjunto de fibras nervosas que conecta os dois hemisférios cerebrais, para interromper a propagação dos impulsos durante uma crise, no entanto o uso desta técnica é muito restrito.

Uma outra técnica cirúrgica utilizada para o controlo das convulsões é a chamada estimulação do nervo vago (ENV). Esta técnica previne as crises ao redirecionar os impulsos elétricos regulares para o cérebro através do nervo vago. A ENV requer o uso de um estimulador implementado no peito que faz uso de um elétrodo para se ligar ao nervo vago.

3. Epilepsia farmacorresistente

A epilepsia farmacorresistente pode afetar cerca de 40% dos doentes epiléticos, afetando a sua qualidade de vida de várias formas, como por exemplo:

- Danos e inconvenientes das crises
- Efeitos secundários da medicação
- Inconvenientes para a família e cuidadores

O grupo de trabalho da ILAE que esteve envolvido na definição da epilepsia, verificou que após o recurso de dois regimes terapêuticos fracassados, a probabilidade de resposta efetiva a outros ASDs é quase nula. Os regimes terapêuticos podem ser considerados um fracasso quando não induzem uma resposta satisfatória ou quando as doses utilizadas de ASDs capazes de produzir uma resposta sejam prejudiciais. Crianças com epilepsia que são resistentes a ASDs têm uma maior possibilidade de desenvolver transtornos mentais.

Atualmente existem várias hipóteses que tentam explicar os mecanismos da farmacorresistência. Estas hipóteses podem ter em conta a etiologia da doença, a severidade da epilepsia, alterações nos alvos farmacológicos, fatores genéticos, alterações na barreira hematoencefálica, alterações farmacocinéticas, entre outras. (Fig.5)

Entre as várias hipóteses, as mais relevantes são as relacionadas com as alterações nos alvos farmacológicos e alterações nos transportadores. Apesar de tudo, as evidências pré-

clínicas e clínicas são bastante limitadas, o que dificulta a apresentação de propostas concretas para os mecanismos de resistência.

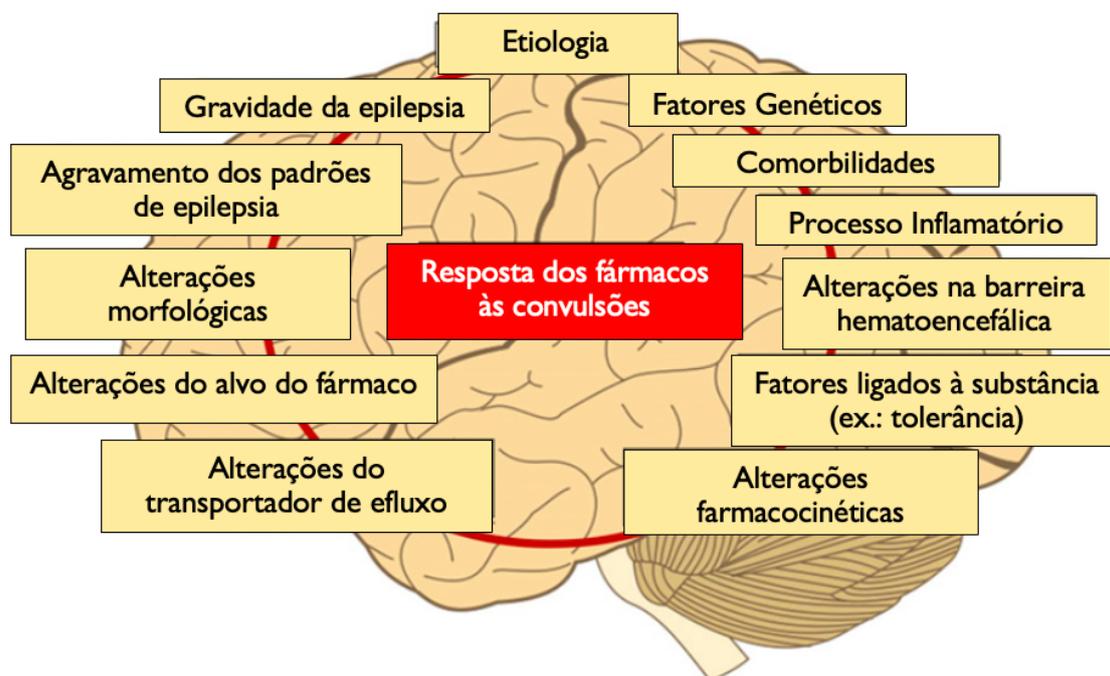


Figura 5. Mecanismos de farmacoresistência (Adaptado de Löscher et al., 2020).

Hipótese farmacocinética

A hipótese farmacocinética refere que há uma sobre-expressão dos transportadores de efluxo nos órgãos periféricos tais como o intestino, fígado e rim, provocando uma diminuição dos níveis plasmáticos dos ASD nos doentes com epilepsia refratária, causando assim uma redução da fração disponível dos ASD capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e de atingir foco epilético no cérebro (Lazarowski et al., 2007).

Um “case report” de um doente pediátrico com epilepsia refratária (Lazarowski et al., 2004) detetou persistentemente baixos níveis plasmáticos de carbamazepina, fenitoína e de ácido valpróico. Isto coincidiu também com expressão aumentada da glicoproteína-P nas células endoteliais, astrócitos e neurónios de tecido cerebral ressecado. Em outro “case report” de um doente pediátrico com epilepsia refratária foram descritos níveis plasmáticos persistentemente baixos de fenitoína e expressão aumentada da glicoproteína-P analisados por inuno-histoquímica em tecido cerebral ressecado (Holden & Titus, 1999). Os autores também relatam que o substrato da glicoproteína-P, o “^{99m}Tc-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile”, demonstrou *clearance* hepática aumentada em 8 doentes com epilepsia refratária, comparados com sete indivíduos normais e quatro doentes com epilepsia controlada. De acordo com estas

evidências, os autores postularam que o fígado pode estar envolvido em potenciais alterações farmacocinéticas que podem contribuir para a resistência aos ASD (Holden & Titus, 1999).

Nos dois casos descritos acima os autores discutem que os níveis plasmáticos subterapêuticos dos ASD não podem ser explicados pela expressão aumentada da glicoproteína-P na barreira hematoencefálica e nos neurónios. Em vez disso, os autores sugerem que a sobre-expressão da glicoproteína-P ou outros transportadores de efluxo na periferia são mecanismos adicionais da epilepsia refratária, especialmente em doentes que apresentam persistentemente níveis plasmáticos baixos dos ASD (Lazarowski et al., 2007). Embora esta explicação seja plausível, os autores postularam a sua hipótese com base apenas em 2 casos de estudo, e é pouco claro se a sua observação está limitada a estes casos ou a um fenómeno mais difundido. Adicionalmente, os autores não fornecem evidência adicional de amostras humanas e/ou de modelos animais de epilepsia para fundamentar os seus argumentos.

A hipótese farmacocinética também é apoiada por estudos que mostram os níveis plasmáticos persistentemente baixos dos ASD em doentes com epilepsia refratária sem sobre-expressão da glicoproteína-P. Um exemplo é o estudo clínico com 70 doentes em tratamento oral com fenitoína (Iwamoto et al., 2006) que demonstrou que a média de concentração plasmática livre de fenitoína era significativamente mais elevada em doentes com resposta completa à fenitoína quando comparados com doentes com resposta parcial à fenitoína. Este efeito é independente da dose de fenitoína e os resultados sugerem que a concentração livre de fenitoína pode ser útil para monitorizar os efeitos dos ASD em doentes a receber fenitoína em monoterapia.

Assim, a hipótese farmacocinética para a epilepsia refratária por si só é uma teoria difícil de validar. As alterações na concentração plasmática dos ASD podem ser rapidamente detetadas pela monitorização farmacocinética e a variabilidade farmacocinética provavelmente não contribui para a resistência aos ASD nas situações em que as doses estão ajustadas devidamente. Pode ser mais apropriado ajustar as doses dos ASD com base nas características do doente, como o tipo de convulsão e a severidade da doença, do que manter as concentrações plasmáticas terapêuticas de referência (Schmidt & Haenel, 1984; Johannessen et al., 2003).

A resistência a ASDs pode ser prevista logo após o diagnóstico, segundo vários estudos. As características clínicas da epilepsia farmacorresistente podem passar por etiologia sintomática, histórico de convulsões, idade de início mais precoce, presença de vários tipos

de crise, anomalias no EEG ou imagem cerebral e má resposta ao primeiro regime terapêutico utilizado.

Contemporaneamente, a inexistência de estudos sobre os fatores de risco de resistência a ASDs em crianças na faixa etária a partir dos cinco anos, leva a que o conhecimento dos fatores de risco subjacentes seja limitado.

Hipótese alvo

A hipótese alvo da epilepsia refratária afirma que há alterações nas propriedades dos alvos dos ASD, como alterações da composição dos canais iônicos dependentes de voltagem e dos recetores dos neurotransmissores, resultando numa diminuição da sensibilidade aos fármacos e, conseqüentemente, resultando em refratariedade (Remy & Beck, 2006; Remy et al., 2003). A evidência que suporta esta hipótese descreve a perda do bloqueio dos canais dependentes da voltagem a carbamazepina e resulta da investigação em tecido cerebral humano ressecado (Hitiris & Brodie, 2006; Sisodiya et al., 2006). O facto de a maior parte dos doentes refratários serem também resistentes à terapêutica com a maior parte dos ASD que atuam em diferentes alvos coloca esta hipótese em desvantagem, e em vez disso, suporta a existência de mecanismos não específicos para ASDs de forma individual (Löscher & Potschka, 2002).

Hipótese do transportador

A resistência a múltiplos fármacos provocada pelos transportadores de efluxo tem sido estudada extensivamente em células tumorais. O conhecimento sobre estes transportadores de efluxo é mais amplo no caso dos transportadores da superfamília ABC, como os das subfamílias B, C e G, especificamente a glicoproteína-P, as proteínas associadas à resistência a múltiplos fármacos como o caso da MRPI e proteínas como a BCRP. Os transportadores da superfamília ABC são bombas membranares dependentes de ATP que transportam os substratos contra o seu gradiente de concentração, ou seja, para fora dos órgãos/tecidos e limitam a sua entrada nestes mesmos, causando assim resistência (Sisodiya et al., 2006).

Um estudo de 1995 descobriu que o mRNA *MDR1* estava sobre-expresso no tecido cerebral ressecado a partir de doentes com epilepsia refratária e assim surgiu a hipótese do transportador na epilepsia refratária (Tishler et al., 1995). A sobre-expressão da glicoproteína-P na barreira hematoencefálica nos doentes epiléticos diminui o uptake dos ASD para o cérebro, levando assim à resistência aos ASD (Löscher & Potschka, 2002). Desde então tem-

se demonstrado que outros transportadores ABC estão sobre-regulados na barreira hematoencefálica nos doentes epiléticos e assim esta hipótese tem sido extensivamente investigada (Loscher et al., 2011). A hipótese do transportador assenta em duas premissas: (1) a sobre-expressão dos transportadores de efluxo está correlacionada com a farmacoresistência na epilepsia e (2) os ASD estão sujeitos ao transporte ativo pelos transportadores de efluxo (Kwan & Brodie, 2005). Um estudo publicado pelo “Turkish Journal of Medical Sciences”, em 2021, conclui que é possível identificar sinais que possam levar a epilepsia infantil farmacorresistente logo no início do tratamento farmacológico. Esta identificação dos sinais precoces ajuda o clínico a ajustar a terapêutica às necessidades do utente.

A análise realizada por este estudo mostrou que fatores como a idade no início da crise, os tipos de crise, histórico do mal-estar epilético, histórico das convulsões, convulsões recorrentes, anormalidades detetadas no ECG e RM, neurodesenvolvimento anormal e etiologia sintomática, foram fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia resistente a medicamentos. Neste estudo, a história do mal-estar epilético previu a resistência aos fármacos. O do mal-estar epilético é o resultado hiperexcitabilidade neuronal, e como dura mais tempo, a função GABA está limitada, o que contribui para a morte neuronal. (KARAOĞLU et al., 2021).

4. *Cannabis* medicinal

4.1. História

A *cannabis* é uma planta nativa do continente asiático, especialmente da Ásia central e meridional. Esta planta foi utilizada no fabrico de fibras para vestuário à cerca de 10 000 anos atrás, sendo esta a primeira utilização comprovada desta planta. As propriedades terapêuticas desta planta só foram exploradas por voltas de 3000 a.c. pelos chineses, tendo posteriormente sido incorporada na Farmacopeia do Imperador Shen Nung's. Outras referências do uso terapêutico desta planta foram encontradas em textos romanos, gregos e hindus, que descreviam o seu uso em contextos de dor, inflamação, depressão, entre outros.

Galeno também incorporou nos seus textos as propriedades terapêuticas da *cannabis*. Apesar de tudo, a *cannabis* apenas foi introduzida na medicina ocidental em 1841, por William Brooke O'Shaughnessy, que também descreveu o seu uso no tratamento de convulsões em crianças. Em 1898, o composto canabinol foi isolado pela primeira vez.

No ano de 1937, o uso de *cannabis* para fins medicinais e recreacionais foi tributado nos EUA pelo “Marijuana Tax Act”. Nos anos quarenta do século passado, o CBD foi isolado pela primeira vez e em 1964 o tetrahidrocanabinol (THC) foi isolado.

Em 1970, os EUA reconhecem a *cannabis* como uma substância controlada, uma vez que não demonstrava qualquer uso médico aceite e era uma substância de abuso. Nos anos 1988 e 1993, os recetores CB1 e CB2 foram descobertos, respetivamente. O estado da Califórnia, nos EUA, legalizou o uso da *cannabis*. Recentemente, em 2017, foi comprovado o uso efetivo desta planta na redução de convulsões epilépticas em crianças (Li et al., 2020).

4.2. Botânica e Química

A *cannabis sativa* é uma planta da família *Moraceae*, da ordem das *urticales* e da família das canabináceas. Esta planta, por possuir pés masculinos e femininos, é caracterizada como sendo uma planta dióica. A maior concentração de canabinóides é encontrada na planta fêmea, logo esta é de maior importância no que toca ao isolamento destes compostos. Esta planta contém cerca de 400 moléculas, cerca de 100 das quais são canabinóides e as restantes podem ser terpenóides, flavonóides, ácidos gordos, entre outras (Li et al., 2020).

Os canabinóides estão localizados por toda a planta. O principal canabinóide é o THC e a sua concentração varia de órgão para órgão. O THC tem maior concentração na resina da planta e menor nas flores (Li et al., 2020).

A estrutura da cadeia dos canabinóides por três anéis, um cicloexano (anel A), um tetrahidropirano (anel B) e um benzeno (anel C), com um total de 21 átomos de carbono. (Fig.6)

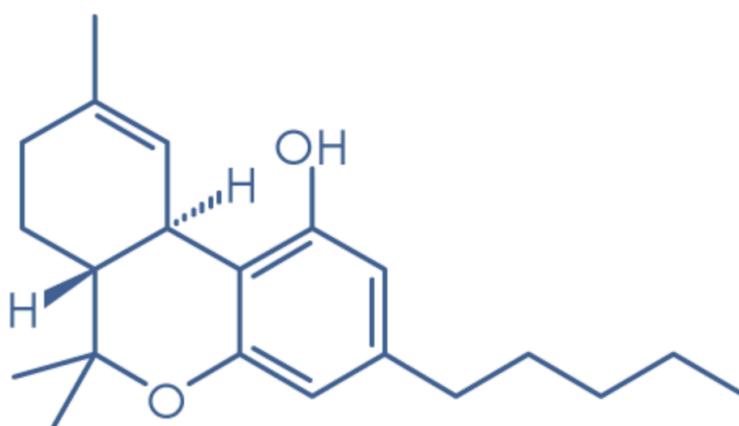


Figura 6. Estrutura química de uma molécula de CBD

Os canabinóides mais abundantes são o Δ^9 -THC, o CBN, o CBD e o Δ^8 -THC, sendo o Δ^9 -THC o que possui a maior atividade psicoativa. O Δ^9 -THC é um composto não cristalino lipofílico (Li et al., 2020).

4.3. Uso da *cannabis sativa* na epilepsia infantil farmacorresistente

Atualmente, o tratamento da epilepsia infantil também pode passar por tratamentos não farmacológicas (procedimentos cirúrgicos, dieta cetogênica, neuroestimulação), contudo, muitas vezes estes procedimentos não são suficientes, havendo assim a necessidade de procura de novos tratamentos.

A investigação do uso da *cannabis* no tratamento da epilepsia farmacorresistente tem ganho relevância nos últimos anos, muito pelo facto de a epilepsia infantil farmacorresistente poder provocar atraso cognitivo, problemas comportamentais, autismo, má qualidade de vida e até morte precoce. Todavia, ainda existe um fraco investimento na investigação desta vertente terapêutica.

Nem a guideline mais recente do NICE sobre o uso da *cannabis* contém uma recomendação do seu uso na epilepsia farmacorresistente, porque também reconhece a falta de informação na matéria. O uso de canabinóides apenas é sustentado por ensaios em placebo em síndromes como a de Dravet e a síndrome Lennox-Gastaut. Estes ensaios demonstram, através de evidências de grau I (existem evidências e/ou consenso geral de que o tratamento é benéfico, útil e eficaz.), o efeito benéfico do CBD no tratamento destas patologias, especialmente quando associado ao uso simultâneo com clobazam. No entanto, apesar do efeito benéfico do CBD, os episódios de convulsões continuaram, embora com uma menor frequência. Estes estudos também concluíram que os efeitos secundários mais comuns desta terapêutica são sedação, diarreia e perda de apetite (Wheless & Phelps, 2013).

A Food and Drug Administration (FDA) também permite o uso do CBD no tratamento das crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut ou Síndrome de Dravet, em crianças com pelo menos dois anos de idade (Abou-Khalil, 2019).

A European Medicines Agency (EMA) só aprovou o uso do CBD no tratamento da Síndrome de Dravet, em outubro de 2014, e no tratamento da Síndrome de Lennox-Gastaut, em março de 2017. O primeiro medicamento com canabinóides foi aprovado em abril de 2019, cujo nome comercial é Epidiolex®. O Epidiolex® não é, atualmente, comercializado em Portugal (European Medicines Agency, 2021).

O canabinóide mais estudado no âmbito da epilepsia infantil farmacorresistente é o CBD, que tem demonstrado um elevado potencial farmacológico no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas, cânceros, distúrbios de ansiedade, sono e movimento, epilepsia, esquizofrenia, doença de Parkinson e doença de Alzheimer.

O CBD atua nos recetores CB1 e CB2, que possuem ligações com os compostos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a N-araquidonoil-etanolamida (AEA) (Filho et al., 2021; Franco & Perucca, 2019).

Presentemente, aceita-se que o CBD tem uma afinidade muito baixa para os recetores CB1 e CB2, necessitando elevadas concentrações para interagir com um número suficiente de recetores de forma a garantir uma resposta terapêutica (Muller et al., 2019).

O CBD pode atuar segundo três mecanismos diferentes:

- Antagonista do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55)
- Dessensibilização do potencial do recetor transitório dos canais vanilóide tipo I (TRPV1)
- Inibidor da recaptção da adenosina

Pelo antagonismo do GPR55 o canabidiol inibe a libertação de cálcio intracelular e a hiperexcitabilidade neuronal em tecido epiléptico (Luz-Veiga et al., 2023).

Ao atuar como agonista do TRPV1 o canabidiol dessensibiliza os canais do TRPV1, levando à diminuição do influxo de cálcio extracelular e, conseqüentemente, à redução da hiperatividade neuronal. (Franco et al, 2019; Nichol et al, 2019)

O canabidiol bloqueia o transportador de nucleosídeo equilibrado ENT1, e assim, reduz a captação de adenosina, aumentando a sua concentração extracelular, diminuindo a excitabilidade neuronal (Fig. 7) (Gray & Whalley, 2020).

O CBD purificado, Epidiolex[®], apesar de ter um bom perfil de segurança, ainda não supera outros fármacos mais convencionais no tratamento da epilepsia. No entanto, a Epidiolex[®] apresenta benefícios em relação a outros fármacos, muito devido ao seu mecanismo de ação.

A Epidiolex[®] é utilizada num largo espectro de crises convulsivas, como por exemplo: crises clónicas, mioclónicas, mioclónica-tónica-clónica e tónico-clónicas.

Contudo, a falta de estudos envolvendo o CBD reflete-se na pouca informação disponível sobre o seu uso em diferentes crises.

O CBD tem demonstrado efeitos positivos num grande espectro de convulsões, com base em dados obtidos de modelos animais. Vários alvos têm sido investigados, de acordo com a sua relevância fisiológica na manutenção da função neuronal normal. O mecanismo preciso de ação do CBD sobre as convulsões epiléticas nos humanos permanece desconhecido, mas a evidência mais recente tem como foco os seguintes efeitos do CBD: modulação intracelular de Ca^{2+} (incluindo os efeitos da mobilização neuronal de Ca^{2+} via GPR55 e influxo via TRPV1) e a modulação da sinalização mediada pela adenosina (Fig.7).

O GPR55 foi inicialmente considerado um recetor canabinoide órfão, no entanto, a fraca homologia com os recetores CB1 e CB2, a farmacologia divergente e a transdução do sinal sugeriram que uma classificação alternativa pode ser mais apropriada. O GPR55 utiliza o G_q , G_{12} ou o G_{13} para efetuar a transdução do sinal e o subsequente aumento intracelular da concentração de Ca^{2+} através da libertação do inositol trifosfato. (Adaptado de Gray & Whalley, 2020).

Em 2007 foram identificadas várias moléculas como agonistas do GPR55, entre elas: 2-AG endógeno, O-araquidonoil etanolamina, 2-araquidonoil-gliceril-éter, oleoiletanolamida e palmitoiletanolamida, Δ^9 -THC exógeno e CP55940. Embora o agonista putativo endógeno do GPR55, o l - α -lisofosfatidilinositol, seja consistentemente descrito como um agonista de potência micromolar, a farmacologia do GPR55 continua sobre investigação e tem-se revelado complexa. (Adaptado de Gray & Whalley, 2020).

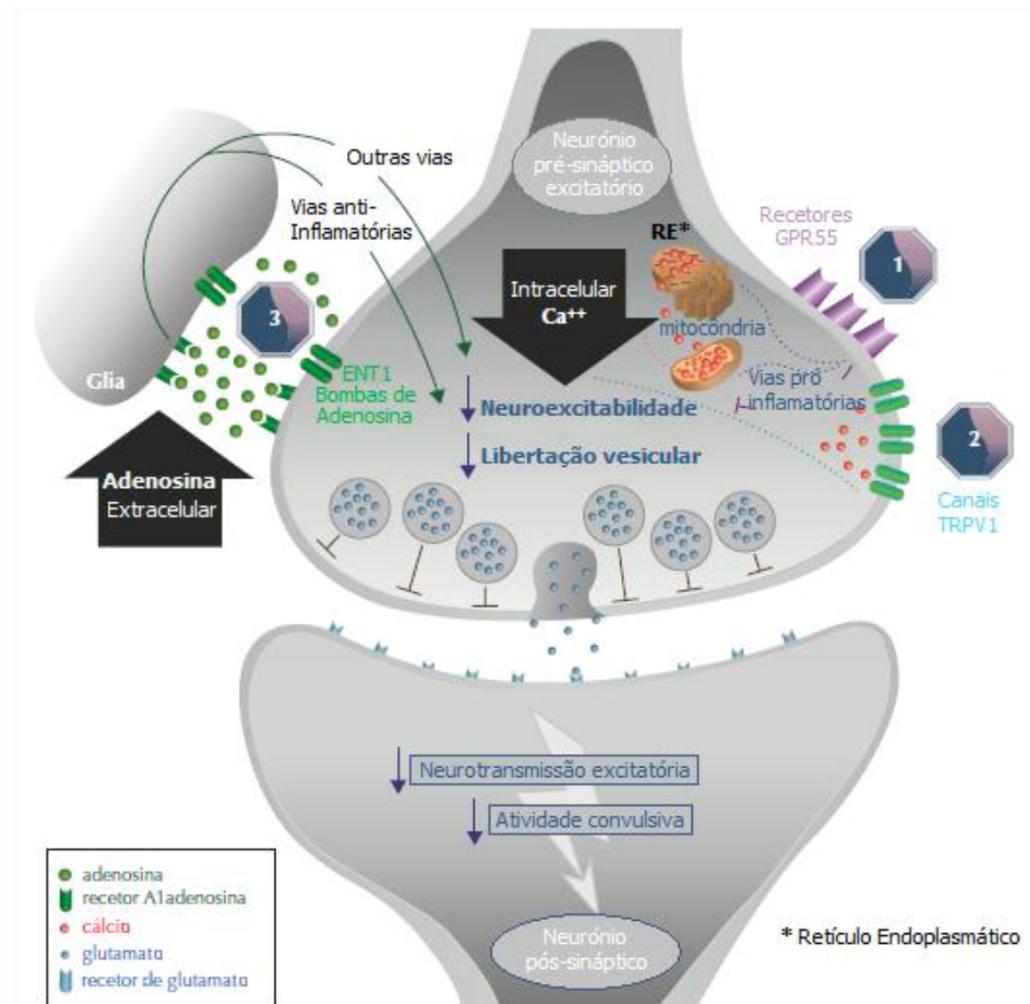


Figura 7. Múltiplo mecanismo de ação proposto do canabidiol na epilepsia: (1) modulação do cálcio intracelular por mobilização via GPR55; (2) diminuição do influxo de cálcio via TRPV1; (3) modulação da sinalização mediada por adenosina por bloqueio do transportador de nucleosídeo equilibrado ENT1. (Adaptado de Gray & Whalley, 2020)

O CBD liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, o que lhe permite ter a sua biodisponibilidade aumentada quando administrado em conjunto com refeições ricas em gorduras. Este composto também é metabolizado no fígado, maioritariamente pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4.

O CBD é comercializado na forma de solução oral, cuja dose inicial recomendada é de 5mg/kg/dia, na primeira semana do tratamento. Nas semanas seguintes, a dose pode ser aumentada para 10 mg/kg/dia.

Na tabela seguinte encontram-se descritos alguns estudos que se focam no uso da *cannabis* na epilepsia farmacorresistente (Tab.4):

Tabela 4. Análise sistemática de estudos sobre uso da cannabis no tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente.

Nome do artigo	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
<p>“Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment Resistant Epilepsy”</p> <p>(Wheless et al., 2019)</p>	<p>-Avaliar a farmacocinética e a segurança da solução oral de canabidiol sintético de grau farmacêutico, em doentes pediátricos com epilepsia resistente à terapêutica.</p>	<p>-Verificou-se que após um período de 2 a 6 dias de administração 2 i.d, a concentração de <i>steady-state</i> é atingida.</p> <p>-Há uma interação fármaco-fármaco entre o canabidiol e o clobazam.</p> <p>-A administração concomitante de clobazam com a solução oral de 40 mg/kg/dia de canabidiol resulta num aumento da exposição ao canabidiol.</p> <p>-Todas as doses foram bem toleradas.</p> <p>-Os efeitos adversos mais comuns (taxa de ocorrência > 10%) foram: sonolência, anemia e diarreia.</p>	<p>-Foi observada variabilidade inter-individual na exposição sistêmica ao canabidiol após o tratamento dos doentes pediátricos com a solução oral de canabidiol, mas diminuiu com a administração de múltiplas doses.</p> <p>-A administração foi segura e bem tolerada.</p>
<p>“Cannabis, More Than the Euphoria: Its Therapeutic Use in Drug-Resistant Epilepsy”</p> <p>(Buchanan-Peart et al., 2020)</p>	<p>-Avaliar a farmacologia, eficácia e efeitos adversos do uso terapêutico da canábis em pessoas com epilepsia</p>	<p>-O uso de CBD permite a redução das convulsões em pelo menos 50% dos doentes.</p> <p>-A utilização de CBD também permite uma melhora no humor,</p>	<p>-É necessário obter maior conhecimento sobre a farmacocinética, eficácia a longo termo e efeitos adversos de modo a explorar totalmente o potencial</p>

	<p>resistente à terapêutica.</p> <p>-Identificar áreas com necessidade de maior desenvolvimento de modo a aumentar o conhecimento sobre o uso da canábis em doentes onde a terapêutica anti-epilética convencional falhou.</p>	<p>estado de alerta, sono e capacidade de comunicação, resultando assim numa melhoria da qualidade de vida.</p>	<p>da canábis na terapêutica.</p>
<p>“Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment”</p> <p>(Arzimanoglou et al., 2020)</p>	<p>-Informar sobre o valor terapêutico dos produtos do CBD, principalmente na forma purificada, na prática, em doentes com epilepsia intratável.</p>	<p>-A estratégia de tratamento “start slow” com aumento da dose caso a caso, se necessário, pode ser a melhor abordagem.</p> <p>-As convulsões não pioram durante o tratamento.</p> <p>-A administração de CBD com clobazam deve ser realizada com precaução.</p>	<p>-É necessário criar legislação de modo a proteger quem compra óleos enriquecidos com CBD, além de desmitificar a ideia de que por ser um produto natural é seguro para utilização.</p> <p>-O efeito do CBD em tipos específicos de convulsões não está descrito em detalhe nos ensaios clínicos controlados efetuados até ao momento.</p>
<p>“Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review”</p>	<p>-Fazer um resumo atualizado dos benefícios e malefícios dos produtos à base de</p>	<p>-Os estudos disponíveis avaliam os benefícios e malefícios dos produtos à base de canábis, maioritamente</p>	<p>-O cannabidiol, provavelmente, reduz a frequência de convulsões nos doentes pediátricos</p>

(Elliott, DeJean, Clifford, et al., 2020)	canábis para a epilepsia pediátrica.	o canabidiol, como tratamento adjuvante. -Não se verificam diferenças significativas entre o canabidiol e o placebo na eliminação das convulsões.	com epilepsia resistente à terapêutica.
“Neurologists’ perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative interview study” (Elliott, DeJean, Potter, et al., 2020)	-Compreender as experiências e perspetivas dos neurologistas que acompanham doentes pediátricos com epilepsia resistente à terapêutica.	-A canábis medicinal é vista como uma opção de tratamento viável. No entanto, há falhas na evidencia e nas implicações do seu uso. -Muitos neurologistas encaminham as famílias para profissionais de saúde que não são neurologistas.	-As opiniões e experiências divergem entre os neurologistas. -É necessário informar melhor os neurologistas, de modo a estarem mais preparados para conversar com as famílias sobre o uso da canábis medicinal como tratamento dos doentes pediátricos.

Os estudos realizados sobre o uso da *cannabis* medicinal em doentes pediátricos com epilepsia farmacorresistente, de um modo geral, indicam que esta poderá ser uma boa opção terapêutica para este grupo de doentes em específico. Apesar de todos os estudos apontarem a necessidade de realizar mais investigação sobre esta planta e os seus principais constituintes, alguns resultados demonstram que o potencial terapêutico da *cannabis* pode, de facto, alterar significativamente a evolução da epilepsia enquanto outros indicam que não se verificam diferenças significativas no uso da *cannabis* na epilepsia.

O tratamento da epilepsia farmacorresistente com recurso à *cannabis* e em associação com outros ASD como o clobazam, demonstra uma eficácia na redução das convulsões, o que pode mudar a perspetiva da comunidade médica e assim, tornar estes esquemas terapêuticos numa opção de tratamento. No entanto, a farmacocinética e a segurança destes esquemas terapêuticos deve ser considerada caso a caso.

Adicionalmente, o facto de os neurologistas não conseguirem esclarecer os familiares dos doentes pediátricos em relação ao tratamento da epilepsia farmacorresistente com a

cannabis pode levar a que estes sejam referenciados para outros profissionais de saúde ou até que assumam o risco de se automedicarem com os produtos enriquecidos com componentes como o CBD disponíveis no mercado. Deste modo, revela-se a necessidade de legislar a venda destes produtos de modo a proteger o consumidor.

Assim, verifica-se que os resultados obtidos nos estudos que se realizam sobre a *cannabis* demonstram que há um potencial terapêutico desta planta no tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente. De modo a obter um maior consenso sobre este potencial é necessária a realização de ensaios clínicos que envolvam um maior número de voluntários e de especialistas.

5. Conclusão

A epilepsia é uma doença que afeta, em Portugal, entre 40 000 a 70 000 indivíduos com uma incidência de cerca de 2.500 a 5.000 novos casos todos os anos. Esta é uma doença caracterizada por alterações repentinas (convulsões) do comportamento do indivíduo causadas por alterações neurológicas. O sistema nervoso pode sofrer uma alteração conhecida como epileptogénese, que é uma alteração que envolve modificações na excitabilidade neuronal. O aparecimento da epilepsia pode ser potenciado por vários fatores, entre os quais fatores genéticos, circunstanciais ou adquiridos.

As crises epiléticas, na classificação de 2017, são divididas em crises focais, generalizadas e de início desconhecido. As crises focais podem ser classificadas tendo em conta o estado de consciência e os sinais e sintomas motores e não motores, enquanto as generalizadas são classificadas em crises motoras e não motoras. O diagnóstico deve ser o mais preciso possível para que se selecione a terapêutica mais adequada. De modo a obter o diagnóstico mais preciso possível, é necessário observar os sinais físicos e os resultados de testes como a EEG, a TC ou a RM.

O diagnóstico, segundo a classificação das epilepsias de 2017, possui 3 níveis: no primeiro nível estabelece-se o tipo de crise com recurso a EEG, vídeo e estudos de imagem, no segundo nível estabelece-se o tipo de epilepsia e no terceiro nível é estabelecida a síndrome epilética.

A epilepsia pode ser tratada com recurso a fármacos, cirurgia ou dieta cetogénica, contudo a terapêutica farmacológica é a mais utilizada. Na atualidade médica, o inventário de ASDs situa-se nos 30, que podem ser divididos em três gerações.

O clobazam é um dos ASDs com mais interesse atualmente, uma vez que é um fármaco que pode ser administrado simultaneamente com o CBD. Os resultados dos estudos que exploram a associação destes dois fármacos no tratamento da epilepsia são promissores, porque demonstraram uma diminuição da frequência e intensidade das convulsões nos grupos de teste em comparação com os grupos placebo.

A epilepsia infantil farmacorresistente têm-se demonstrado um problema de saúde pública, afetando não só os doentes, como também os seus familiares, amigos e cuidadores. A epilepsia infantil farmacorresistente pode provocar atraso cognitivo, problemas comportamentais, autismo, má qualidade de vida e até morte precoce. Assim, é exetável que o investimento em novas terapêuticas aumente nos próximos anos. A terapêutica com recurso

à canábis medicinal tem merecido especial atenção pelos resultados de novos estudos que comprovam a sua eficácia.

A pressão do público nas entidades reguladoras tem sido relevante para a aprovação do uso da canábis nos casos em que a terapêutica convencional fracassou.

O tratamento da epilepsia infantil farmacorresistente passa, normalmente, por tratamentos não farmacológicos que ficam, muitas vezes, aquém das necessidades dos utentes, criando a necessidade de novas terapêuticas.

Contemporaneamente, a pesquisa de novos fármacos com melhores propriedades farmacocinéticas e efeitos adversos mais toleráveis continua. O canabidiol é apenas um de muitos fármacos em desenvolvimento, alguns dos quais podem ser aprovados num futuro próximo. Contudo o canabidiol continua a ser um dos fármacos mais interessantes, visto que já foi aprovado na Europa. O próximo passo no desenvolvimento da terapêutica com o canabidiol passará pelo uso deste composto como um agente antiepiléptogénico. Desta forma, o CBD irá não só atenuar a sintomatologia das crises, como passará a tratar e a prevenir o seu aparecimento.

Concluindo, vários estudos publicados até ao dia de hoje demonstraram o uso potencial da *cannabis* medicinal na epilepsia farmacorresistente, especialmente na infantil. A falta de opções terapêuticas para esta patologia e a pressão dos meios de comunicação levaram a maior investimento na investigação do uso desta planta, uma tendência que se poderá manter ao longo dos próximos anos.

Bibliografia

- Abou-Khalil, B. W. (2019). Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 508–536. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>
- Arzimanoglou, A., Brandl, U., Cross, J. H., Gil-Nagel, A., Lagae, L., Landmark, C. J., Specchio, N., Nabbout, R., Thiele, E. A., Gubbay, O., The Cannabinoids International Experts Panel, & Collaborators. (2020). Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 22(1), 1–14. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1141>
- Buchanan-Peart, K.-A. R., Oribhabor, G. I., Khokale, R. V, Nelson, M. L., & Cancarevic, I. (2020). Cannabis, More Than the Euphoria: Its Therapeutic Use in Drug-Resistant Epilepsy. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9299>
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE. (1981). Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22(4), 489–501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE. (1985). Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 26(3), 268–278.
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30(4), 389–399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
- Elliott, J., DeJean, D., Clifford, T., Coyle, D., Potter, B. K., Skidmore, B., Alexander, C., Repetski, A. E., Shukla, V., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020). Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*, 75, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.006>
- Elliott, J., DeJean, D., Potter, B. K., Coyle, D., Clifford, T., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020). Neurologists' perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative interview study. *Seizure*, 78, 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.002>
- European Medicines Agency. (2021). *Epidyolex (cannabidiol)*.
- Filho, R., Matos, R., Santos, L., Mendes, M., & Barbosa, A. (2021). O potencial terapêutico do Canabidiol em doenças neurodegenerativas. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 10(1), 84–103.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Franco, V., & Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79(13), 1435–1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>
- Gastaut, H. (1969). Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*, 10, Suppl:14-21.
- Gastaut, H. (1970). Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 11(1), 102–112. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1970.tb03871.x>

- Gastaut, H., Caveness, W. F., Landolt, H., Lorentz de Haas, A. M., Magnus, O., Merlis, J. K., Pond, D. A., Redermecker, J., & Storm Van Leeuwen, W. (1964). A PROPOSED INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF EPILEPTIC SEIZURES. *Epilepsia*, 5(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03337.x>
- Gauthier, A. C., & Mattson, R. H. (2015). Clobazam: A Safe, Efficacious, and Newly Rediscovered Therapeutic for Epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(7), 543–548. <https://doi.org/10.1111/cns.12399>
- Gray, R. A., & Whalley, B. J. (2020). The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 22(S1), 10–15. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>
- Grinton, B. E., Heron, S. E., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., Kivity, S., Afawi, Z., Williams, T. C., Casalaz, D. M., Yendle, S., Linder, I., Lev, D., Lerman-Sagie, T., Malone, S., Bassan, H., Goldberg-Stern, H., Stanley, T., Hayman, M., Calvert, S., Korczyn, A. D., ... Berkovic, S. F. (2015). Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*, 56(7), 1071–1080. <https://doi.org/10.1111/epi.13020>
- Hitiris, N., & Brodie, M. J. (2006). Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Current Opinion in Neurology*, 19(2), 175–180. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000218235.67840.82>
- Holden, K. R., & Titus, M. O. (1999). The effect of tiagabine on spasticity in children with intractable epilepsy: a pilot study. *Pediatric Neurology*, 21(4), 728–730. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(99\)00081-8](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(99)00081-8)
- INFARMED. (2023). *Resumo das Características do Medicamento - Castilium*.
- Iwamoto, T., Kagawa, Y., Naito, Y., Kuzuhara, S., & Okuda, M. (2006). Clinical evaluation of plasma free phenytoin measurement and factors influencing its protein binding. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 27(2), 77–84. <https://doi.org/10.1002/bdd.486>
- Johannessen, S. I., Battino, D., Berry, D. J., Bialer, M., Krämer, G., Tomson, T., & Patsalos, P. N. (2003). Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 25(3), 347–363. <https://doi.org/10.1097/00007691-200306000-00016>
- KARAOĞLU, P., YIŞ, U., POLAT, A. İ., AYANOĞLU, M., & HIZ, S. (2021). Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 51(3), 1249–1252. <https://doi.org/10.3906/sag-2010-27>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2005). Potential Role of Drug Transporters in the Pathogenesis of Medically Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 46(2), 224–235. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.31904.x>
- Lazarowski, A., Czornyj, L., Lubienieki, F., Girardi, E., Vazquez, S., & D’Giano, C. (2007). ABC Transporters during Epilepsy and Mechanisms Underlying Multidrug Resistance in Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, 48(SUPPL. 5), 140–149. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x>
- Lazarowski, A., Massaro, M., Schteinschnaider, A., Intruvini, S., Sevlever, G., & Rabinowicz, A. (2004). Neuronal MDR-1 Gene Expression and Persistent Low Levels of Anticonvulsants in a Child with Refractory Epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26(1), 44–46. <https://doi.org/10.1097/00007691-200402000-00010>
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. (2006). *Epilepsia e generalidades*.
- Loscher, W., Luna-Tortos, C., Romermann, K., & Fedrowitz, M. (2011). Do ATP-Binding Cassette Transporters Cause Pharmacoresistance in Epilepsy? Problems and Approaches in

- Determining which Antiepileptic Drugs are Affected. *Current Pharmaceutical Design*, 17(26), 2808–2828. <https://doi.org/10.2174/138161211797440212>
- Löscher, W., & Potschka, H. (2002). Role of Multidrug Transporters in Pharmacoresistance to Antiepileptic Drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(1), 7–14. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.1.7>
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, 72(3), 606–638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- Luz-Veiga, M., Azevedo-Silva, J., & Fernandes, J. C. (2023). Beyond Pain Relief: A Review on Cannabidiol Potential in Medical Therapies. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/ph16020155>
- Muller, C., Morales, P., & Reggio, P. H. (2019). Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- Remy, S., & Beck, H. (2006). Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*, 129(1), 18–35. <https://doi.org/10.1093/brain/awh682>
- Remy, S., Gabriel, S., Urban, B. W., Dietrich, D., Lehmann, T. N., Elger, C. E., Heinemann, U., & Beck, H. (2003). A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Annals of Neurology*, 53(4), 469–479. <https://doi.org/10.1002/ana.10473>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schmidt, D., & Haenel, F. (1984). Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine: Individual variation in relation to seizure frequency and type. *Neurology*, 34(9), 1252–1252. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.9.1252>
- Sisodiya, S. M., Martinian, L., Scheffer, G. L., van der Valk, P., Scheper, R. J., Harding, B. N., & Thom, M. (2006). Vascular colocalization of P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 1, breast cancer resistance protein and major vault protein in human epileptogenic pathologies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 32(1), 51–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2005.00699.x>
- Tishler, D. M., Weinberg, K. I., Hinton, D. R., Barbaro, N., Annett, G. M., & Raffel, C. (1995). MDR1 Gene Expression in Brain of Patients with Medically Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 36(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01657.x>
- Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P.-M., Blümcke, I., Sander, J. W., & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 131(2), 211–234. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>
- Wheless, J. W., Dlugos, D., Miller, I., Oh, D. A., Parikh, N., Phillips, S., Renfro, J. Ben, Roberts, C. M., Saeed, I., Sparagana, S. P., Yu, J., & Cilio, M. R. (2019). Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*, 33(6), 593–604. <https://doi.org/10.1007/S40263-019-00624-4/TABLES/8>

Wheless, J. W., & Phelps, S. J. (2013). Clobazam: a newly approved but well-established drug for the treatment of intractable epilepsy syndromes. *Journal of Child Neurology*, 28(2), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0883073812463609>