

Joana Filipa de Jesus Nunes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Estratégias Terapêuticas Anti-Ictogénese e Anti-Epileptogénese” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Catarina Mateus Afonso, Dra. Maria Aurora Simón Martin e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Capa

Fotografia da “Nikon’s Small World: Photomicrography Competition” 2013, autoria de Dr. Kieran Boyle – “Neurónio do hipocampo recebendo estímulos excitatórios”.

Joana Filipa de Jesus Nunes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Estratégias Terapêuticas Anti-Ictogénese e Anti-Epileptogénese” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Catarina Mateus Afonso, Dra. Maria Aurora Simón Martín e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Filipa de Jesus Nunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2012173702, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Estratégias Terapêuticas Anti-Ictogénese e Anti-Epileptogénese” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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 2017.



(Joana Filipa de Jesus Nunes)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por cinco anos de transmissão de conhecimento e enriquecimento pessoal.

À Dra. Catarina Tacanho agradeço a oportunidade que me deu para estagiar na Farmácia Rosa e ainda por todas as ocasiões proporcionadas para aprender.

A toda a equipa da Farmácia Rosa agradeço o carinho, amizade, boa disposição e preocupação em ensinar-me as diversas tarefas da farmácia comunitária e ainda por responderem a todas as minhas questões, sempre com gosto e dedicação.

À Dra. Catarina Afonso agradeço a amizade, sinceridade e ainda por estar sempre empenhada em ensinar-me, procurando melhorar o meu trabalho, de forma a crescer como futura farmacêutica.

À Dra. Aurora Simón, pela simpatia e carinho com que me recebeu e por todo o conhecimento que me transmitiu sobre o universo da informação do medicamento.

À Dra. Ana Mendes, pela disponibilidade demonstrada ao longo do estágio, assim como por toda a equipa da Ordem dos Farmacêuticos.

À Professora Doutora Ana Fortuna agradeço a partilha da sua experiência e conhecimento científico, por todos os conselhos e sugestões dadas, bem como a revisão crítica e minuciosa da minha monografia.

Aos meus pais, por todo o esforço despendido de forma a puder concretizar o desejo de estudar no ensino superior, por todo o carinho e paciência.

À minha irmã, que sempre foi uma inspiração para mim, e porque sem o seu incentivo, nunca teria concorrido a este curso.

Às minhas afilhadas, por todos os momentos partilhados e por acreditarem sempre em mim.

E por fim, agradecer a todos os meus amigos e companheiros nesta aventura. Por tudo o que vivemos, partilhamos e por todas as memórias criadas neste percurso académico. Levovos comigo para a vida!

A Coimbra.

RESUMO

O presente documento encontra-se dividido em três partes, sendo que nas duas primeiras encontra-se a análise da experiência nos estágios de Farmácia Comunitária e em Informação do Medicamento, respetivamente, tendo por base a análise SWOT. Deste modo, são apresentados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças no que diz respeito a toda a envolvência de ambos os estágios.

Simultaneamente à realização dos estágios curriculares, foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica sobre a epilepsia e os avanços que têm ocorrido no seu tratamento. Aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia, tornando-se, portanto, uma das doenças neurológicas mais comum a nível mundial. Devido ao avanço dos conhecimentos acerca dos mecanismos que medeiam o desenvolvimento da epilepsia e as causas da resistência aos medicamentos veio proporcionar oportunidades para a descoberta e desenvolvimento de fármacos anti-ictogénese e anti-epileptogénese mais eficazes. Deste modo, resultou a monografia intitulada “Novas Estratégias Terapêuticas Anti-Ictogénese e Anti-Epileptogénese”, encontrando-se na terceira parte do presente documento, onde é feita uma breve contextualização teórica sobre a epilepsia e um levantamento dos mais recentes avanços no tratamento da epilepsia e possíveis novos alvos terapêuticos. Devido à elevada prevalência da epilepsia refratária, torna-se necessário desenvolver novos fármacos com menos efeitos adversos e com uma melhor eficácia.

Palavras-Chave: Farmácia Comunitária, Informação do Medicamento, Epilepsia, Ictogénese, Epileptogénese.

ABSTRACT

This document is divided into three parts. The first two are in the analysis of the experience in the internships of Community Pharmacy and Drug Information, respectively, based on the SWOT analysis. In this way, the strengths, weaknesses, opportunities and threats are presented regarding the whole environment of both stages.

Simultaneously to the completion of the internships, was developed a bibliographical research about epilepsy and the advances made for its treatment. Approximately 50 million people worldwide have epilepsy, thus becoming one of the most common worldwide neurological diseases. Due to the advancement of knowledge about the mechanisms that mediate the development of epilepsy and how the causes of drug resistance and the opportunities for the discovery and development of more effective anti-ictogenesis and anti-epileptogenesis drugs. This led to my monograph entitled "New Therapeutic Strategies Anti-Ictogenesis and Anti-Epileptogenesis", which is found in the third part of this document. There is a brief theoretical contextualization about epilepsy and an analysis of the latest advances in the treatment of epilepsy and possible new therapeutic targets, from a review of the existing literature. Due to cases of refractory epilepsy, it becomes necessary to develop new drugs with fewer adverse effects and better efficacy.

Keywords: Community Pharmacy, Drug Information, Epilepsy, Ictogenesis, Epileptogenesis.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Atual Classificação da Epilepsia pela ILAE (YACUBIAN <i>et al.</i> , 2017)	37
Figura 2: Mecanismos intracelulares desencadeados pela ativação de mTOR (adaptado de SADOWSKI <i>et al.</i> , 2015).....	44
Figura 3: Via inflamatória (adaptado de SCHMIDT e SCHACTER, 2014).....	51
Figura 4: Alguns dos genes reportados como envolvidos na epilepsia (adaptado de NOEBELS, 2015).....	53

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de Figuras	iv
Nota Introdutória	1
Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	2
Lista de Acrónimos.....	3
Apresentação da Farmácia Rosa.....	4
Análise SWOT.....	4
1. Pontos Fortes.....	4
Conhecimento prévio do espaço e da equipa.....	4
A equipa.....	5
Localização e população-alvo.....	6
Dispensa de medicamentos com robô e uso de CashGuard®.....	6
Transferências internas.....	6
Conferência do receituário.....	7
Fornecimento de medicamentos a instituições.....	8
Outros serviços prestados na farmácia.....	8
2. Pontos Fracos.....	9
Sazonalidade.....	9
Não preparação de medicamentos manipulados.....	9
Nomes comerciais.....	9
3. Oportunidades.....	10
Sistema informático – 4DigitalCare®.....	10
Atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico.....	10
Venda de outros produtos de saúde.....	11
Realização do curso de “Excel – Nível Intermédio”.....	11
Formações.....	12
Marketing.....	12
Passar por outras farmácias.....	12
4. Ameaças.....	13
Sistema informático – 4DigitalCare®.....	13
Venda de MNSRM fora das farmácias.....	13
Crise económica.....	13
Referências Bibliográficas.....	14

Parte 2 – Relatório de Estágio em Informação do Medicamento	15
Lista de Acrónimos	16
Apresentação do Centro de Informação do Medicamento	17
Análise SWOT	19
1. Pontos Fortes	19
Fontes bibliográficas disponíveis	19
Resposta a pedidos de informação.....	21
Avaliação e seleção de fontes bibliográficas.....	22
2. Pontos Fracos.....	23
Controlo de qualidade das consultas.....	23
3. Oportunidades	24
Atualização científica.....	24
Melhorar a língua inglesa e a língua materna.....	24
Elaboração de uma e-Publicação.....	24
4. Ameaças.....	25
Dificuldade em obter informação independente	25
Consultas mais complexas.....	26
Custos associados à atividade do CIM.....	26
Referências Bibliográficas.....	27
Parte 3 – Monografia	29
Lista de Acrónimos	30
1. A Epilepsia.....	32
1.1 Introdução	32
1.2 Classificação e fisiopatologia das crises epiléticas e da epilepsia.....	33
a. Classificação da Epilepsia	36
2. Mecanismo de ação dos fármacos anticonvulsivantes atualmente utilizados na terapia da epilepsia	38
3. Quais os possíveis novos alvos terapêuticos?	41
3.1 Via mTOR	43
3.2 Via inflamatória	47
3.3 Co-transportadores de Cl ⁻	51
3.4 Vias genéticas.....	53
3.5 Vitamina D3	54
4. Conclusão	58
Referências Bibliográficas.....	59
Conclusão Geral	63
Anexos	65

NOTA INTRODUTÓRIA

O estágio curricular encontra-se integrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo revestido de grande importância, pois permite aos alunos aplicarem todos os conhecimentos teóricos e práticos até então adquiridos, mas também que tenham contacto com situações reais num contexto de prática profissional, assegurando a sua preparação para o mercado de trabalho. Esta é uma etapa de difícil adaptação, uma vez que criamos sempre “entropia” a um sistema que funciona de forma coerente e organizada antes da nossa chegada. No entanto, após a nossa integração, torna-se gratificante e permite realizarmo-nos a nível académico e, sobretudo, entendermos um pouco o trabalho profissional prestado diariamente à população.

Neste contexto, tive oportunidade de realizar 2 estágios curriculares. De 9 de janeiro a 26 de abril de 2017 estagiei na Farmácia Rosa sob orientação da Dra. Catarina Afonso, diretora técnica da farmácia e de 2 de maio a 28 de julho de 2017 estagiei no Centro de Informação do Medicamento, da Ordem dos Farmacêuticos, sob orientação da Dra. Aurora Simón, diretora técnica do centro. O estágio em farmácia comunitária é obrigatório para a aprovação na unidade curricular Estágio Curricular, dado que esta é a área que mais acolhe farmacêuticos. O estágio em informação do medicamento surgiu como uma oportunidade em descobrir uma área menos conhecida e aprofundar os meus conhecimentos acerca do universo de informação do medicamento.

A análise SWOT é uma ferramenta bastante útil utilizada para avaliar empresas e os fatores que influenciam o seu funcionamento. A sigla SWOT representa, em inglês, *strengths* (pontos fortes), *weaknesses* (pontos fracos), *opportunities* (oportunidades) e *threats* (ameaças). Os pontos fortes e fracos referem-se a fatores internos da empresa, sendo que as oportunidades e ameaças são fatores externos. Os presentes relatórios encontram-se redigidos em forma de análise SWOT, de forma a avaliar-me como estagiária ao longo do meu percurso, em ambos os estágios.

No presente documento encontra-se ainda a monografia apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Fortuna, intitulada “Novas Estratégias Terapêuticas Anti-Ictogénese e Anti-Epileptogénese”.

Parte I
Relatório de Estágio
em Farmácia Comunitária

LISTA DE ACRÓNIMOS

ANF	Associação Nacional de Farmácias
INR	Razão Normalizada Internacional
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Streghts, Weaknesses, Opportunities, Treats</i>

APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA ROSA

A Farmácia Rosa encontra-se integrada no grupo Correia Rosa Lda., juntamente com a Farmácia Caldense, a Farmácia Santa Catarina e a loja Articular – Ortopedia e Bem Estar. A Farmácia Rosa foi fundada em 1958 pelo Dr. Rosa, farmacêutico das Caldas da Rainha. Esta sofreu várias alterações ao longo do tempo, estando atualmente no seu terceiro espaço físico. Foi a primeira farmácia da região a produzir medicamentos manipulados, razão pela qual, caso não se encontrasse determinado remédio, se dizia “a farmácia Rosa deve ter”. Passaram 59 e os serviços prestados pela farmácia cresceram com ela. Continua a dispor de manipulados, sendo que atualmente são fornecidos pela farmácia Barreiros do Porto, de forma a responder às exigências dos utentes de uma forma mais eficaz. Passou a ter outros serviços, como audiologia, podologia, osteopatia e nutrição, administração de vacinas, determinação de parâmetros bioquímicos, entregas ao domicílio, serviço de aconselhamento farmacêutico e ainda serviço de dermocosmética. Sempre foi uma farmácia dinâmica e visionária, sendo que em 1991 tornou-se uma das primeiras do país a ter sistema informático e em 2008 adquiriu um robô (Apostor[®]) para facilitar a dispensa farmacêutica (ANF, 2016). Possuem ainda CashGuard[®]. A farmácia investe também em atividades de promoção da saúde, como o Mês dos Afetos em parceria com a Administração Regional de Saúde, caminhadas em maio, cuja receita reverte para uma instituição de solidariedade social, sessões de esclarecimento em escolas do primeiro ciclo da região e ainda fazem voluntariado na associação Refood.

ANÁLISE SWOT

I. PONTOS FORTES

- **Conhecimento prévio do espaço e da equipa**

Um dos pontos fortes deste estágio foi o conhecimento prévio do espaço onde iria estagiar e também da equipa com quem iria trabalhar, uma vez que já tinha feito um estágio de verão na mesma farmácia. Deste modo, a minha adaptação à dinâmica da farmácia foi muito mais rápida do que no caso de ir estagiar para uma farmácia nova para mim, o que me deu uma maior segurança e também fiquei logo a saber como decorreria o meu estágio.

Em primeiro lugar, comecei na receção de encomendas. Fui posta a par de pequenas alterações no funcionamento da receção desde a altura em que tinha realizado o estágio de verão. Um dos aspetos importantes no armazenamento é que a política do *first in first out* não se aplicava, uma vez que são muitos os fornecedores da farmácia, pelos que os prazos de validade nem sempre são mais recentes em relação aos últimos rececionados. Depois de dar entrada dos pedidos, introduzia determinados medicamentos no robô, por data de validade. Os restantes eram dispostos pela farmácia, ou no armazém desta. Esta fase inicial do estágio torna-se bastante importante, uma vez que nos vamos familiarizando com o medicamento, os seus princípios ativos e nomes comerciais, mas também porque mais tarde, no atendimento, temos uma melhor noção de onde se encontram os produtos, aumentando assim a nossa confiança e diminuindo o tempo médio de cada atendimento.

- **A equipa**

A equipa da farmácia é composta por 4 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e uma conselheira de dermocosmética. Em *back-office* existem outros 4 profissionais responsáveis por diversas atividades, desde a receção dos medicamentos, contabilidade e manutenção do local. Assim que iniciei o estágio senti uma enorme disponibilidade por parte de toda a equipa da farmácia para me ajudar e esclarecer todas as minhas dúvidas. Desde sempre que me passaram a responsabilidade que o farmacêutico tem para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral e que, apesar da farmácia ter os seus próprios interesses, estes nunca devem ser postos à frente do bem-estar do utente. Como o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos (2015) afirma “No exercício da sua profissão, o farmacêutico deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que a mesma encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde”. Deste modo, sempre que eram cedidos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) sem receita médica ou em venda suspensa era tido em conta se era medicação crónica, porque embora não seja benéfico interromper este tipo de terapêuticas, os medicamentos são sujeitos a receita médica por motivos fortes e justificáveis e é sempre preciso ponderar acerca da cedência ou não deste tipo de medicação. A equipa colocou-me a par de todo o tipo de assuntos, desde a receção de encomendas à definição de preços, gestão e regularização de devoluções, gestão de psicotrópicos, controlo e registo de temperaturas, conferência de receituário, entre outros, explicando como realizavam todas as tarefas. O fato de me sentir integrada permitiu

colocar-me à vontade para esclarecer dúvidas, mas também com uma maior responsabilidade perante a equipa.

- **Localização e população-alvo**

A Farmácia Rosa tem a vantagem de ter uma ótima localização, situando-se no centro da cidade das Caldas da Rainha, o que permite uma grande afluência de utentes e de várias faixas etárias. Isto possibilitou-me contactar com casos clínicos bastante distintos. O fato de ser uma farmácia com bastante história, esta é muito querida pela população em geral, o que leva a que exista um grande número de clientes fidelizados, criando uma grande cumplicidade e proximidade no atendimento. Permite assim que o atendimento seja mais personalizado, pois são conhecidas as preferências e particularidades de cada um.

- **Dispensa de medicamentos com robô e uso de CashGuard®**

Como já mencionei anteriormente, a farmácia dispõe de um robô de modo a facilitar a dispensa dos medicamentos. De certa forma, este fato também se tornou uma vantagem para mim, pois permitiu-me ter contato com uma realidade que não existe em todas as farmácias. Quando é realizada a receção dos medicamentos, alguns são arrumados ou nos lineares da farmácia ou em balcões não acessíveis aos utentes, enquanto que os restantes, na sua maioria MSRM, são colocados no robô. A farmácia dispõe também de CashGuard®, sendo esta uma máquina que permite fazer o troco, em substituição das caixas individuais. Este é um método que permite que existam menos erros nas contas finais das farmácias, apesar de ser um grande investimento.

- **Transferências internas**

Uma vez que a Farmácia Rosa se encontra integrada no grupo Correia Rosa Lda., existem transferências internas entre as farmácias. Regra geral, os maiores pedidos de produtos e medicamentos são efetuados pela Farmácia Rosa e posteriormente distribuídos pelas restantes farmácias. Deste modo, é possível negociar com os distribuidores de forma a conseguir obter grandes quantidades a um melhor preço. Tal também acontece uma vez que as restantes farmácias apresentam um espaço mais reduzido de armazém, não lhes permitindo ter tanta arrumação. Duas a três vezes por semana existia um pedido de transferência de determinados produtos e eu, ao fazer essas transferências, ganhei uma melhor noção da diversidade de produtos existentes na farmácia e de onde estes se

encontravam dispostos. De forma a não existirem erros de *stock*, eram criadas guias de transferências (enviadas juntamente com os pedidos), permitindo que fosse feito um controlo mais rigoroso.

- **Conferência do receituário**

No regime de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do preço de venda ao público dos medicamentos de acordo com diferentes escalões (A=90%, B=69%, C=37%, D=15%) (Portaria nº195-D/2015, de 30 de junho). Primeiramente, a farmácia faz a comparticipação ao doente no momento da sua venda e, posteriormente, é reembolsada pelo Estado. Existem, no entanto, outros organismos privados que podem contribuir para uma comparticipação adicional, em que os seus associados têm de obrigatoriamente apresentar um cartão identificativo.

Uma das atividades por mim realizadas na farmácia foi a correção e conferência do receituário, que consiste em procurar possíveis erros a quando a dispensa dos MSRM, tais como troca de medicamentos, troca de dosagens ou de formas farmacêuticas, falta da assinatura do médico, aceitação de receitas manuais fora do prazo validade, entre outros. As receitas têm, assim, de apresentar todos os requisitos estipulados na Portaria nº224/2015, de 27 de julho. A conferência do receituário só termina quando é feita a divisão das receitas em manuais e eletrónicas e pelas diferentes entidades, por lotes de 30. Ao final de cada mês é feita a emissão dos verbetes que identificam os diversos lotes. De modo a que a farmácia seja reembolsada, as receitas agrupadas por lotes e com o verbete de identificação têm de ser enviadas até ao dia cinco de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas da Administração Central de Sistemas de Saúde, no caso das receitas pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde (SNS). As restantes receitas podem ser enviadas até ao dia oito de cada mês para a Associação Nacional de Farmácias (ANF). Com a execução desta tarefa, fiquei com noção dos erros que ocorrem com mais frequência e que podem lesar a farmácia. Isto porque as receitas erradas são devolvidas pelos organismos responsáveis pela comparticipação, que tanto pode ser o Estado Português como os organismos privados (SAMS Centro, SAMS Quadros, CTT, EDP Sãvida, entre outros). Em relação a seguradoras como a Fidelidade, o modo de funcionamento era um pouco diferente, pois funcionavam como um “cliente” da farmácia, sendo que no final de cada mês são enviadas as despesas efetuados pelos abrangidos, sendo que posteriormente a seguradora efetua o pagamento à farmácia. Com a conferência do receituário tomei também conhecimento dos inúmeros organismos existentes e das diferentes comparticipações especiais para patologias concretas.

- **Fornecimento de medicamentos a instituições**

A Farmácia Rosa fornece medicamentos ao Hospital das Caldas da Rainha e também ao Estabelecimento Prisional Regional das Caldas da Rainha, sendo que por isso tive a oportunidade de perceber como funciona o sistema de dispensa a estas instituições. De forma geral chega um pedido de orçamento ou de cotação à farmácia por parte da instituição. Depois de realizado, este é enviado para a instituição onde será avaliado, podendo ser aceite ou rejeitado. Caso seja aceite, o pedido é depois satisfeito e entregue. Em relação ao estabelecimento prisional, é necessário fazer venda suspensa no caso dos MSRM e só posteriormente é que o estabelecimento envia as receitas médicas para se poder regularizar todas as vendas. Tratou-se deste modo de um ponto forte no meu estágio, pois neste pude ver como funcionam os protocolos com estas instituições e pude inclusive fazer um pedido de orçamento para o estabelecimento prisional e realizar a satisfação de vários pedidos para serem enviados.

- **Outros serviços prestados na farmácia**

Depois de algum tempo na receção de encomendas comecei, em primeiro lugar, a acompanhar o atendimento feito pelos elementos da equipa da farmácia, de forma a perceber a abordagem feita aos utentes, as questões que deveriam ser colocadas nas diversas situações, o aconselhamento feito por eles e até todos os documentos necessários para a participação para os organismos privados (no caso das receitas médicas). Durante esse tempo, fui começando a fazer testes bioquímicos e fisiológicos, como a pressão arterial, a glicémia, o colesterol total, os triglicéridos e o INR (Razão Normalizada Internacional). Tais testes eram realizados num gabinete próprio de modo a dar mais privacidade ao utente. Primeiro comecei a observar como os elementos da farmácia realizavam os testes, para compreender o funcionamento dos aparelhos de medição e para aprender a abordar os utentes, de modo a saber colocar questões como por exemplo, se o teste era apenas por rotina ou se apresentava alguma doença crónica, se tomava algum tipo de medicação, entre outros. A maioria dos utentes tinha um cartão, dado pela farmácia, onde eram apontados os valores e deste modo permitia-nos vigiar os parâmetros de uma forma mais eficaz.

2. PONTOS FRACOS

- **Sazonalidade**

A altura do ano em que decorre o estágio influencia de certa forma os medicamentos dispensados. Como o estágio decorreu de janeiro até ao final de abril, os medicamentos e produtos mais vendidos foram antigripais, descongestionantes nasais, xaropes e antialérgicos. Assim, foi possível colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de modo a aconselhar da melhor forma em cada caso concreto. No entanto, não tive oportunidade de aconselhar outros produtos, como por exemplo, produtos solares.

- **Não preparação de medicamentos manipulados**

Um dos outros pontos fracos do meu estágio foi o fato de não ter tido oportunidade de fazer manipulados. De acordo com a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Apesar da Farmácia Rosa ter um laboratório devidamente equipado, desde 2015 que os medicamentos manipulados passaram a ser fornecidos pela Farmácia Barreiros, do Porto. A farmácia tomou a decisão de deixar de produzir manipulados, uma vez que não eram muitos os pedidos recebidos, e as matérias primas tinham de estar constantemente a ser renovadas, não compensando em termos de rentabilidade. No entanto, explicaram-me como todo o processo funcionava e qual a bibliografia por eles consultada.

- **Nomes comerciais**

Quando iniciei o atendimento ao balcão, senti alguma dificuldade, uma vez que não era capaz de associar nomes comerciais a princípios ativos e vice-versa. Na maioria das vezes, os utentes mencionavam nomes comerciais ou então mencionavam o nome comercial, mas queriam o genérico. Nesses casos tive de recorrer ao sistema informático para ter acesso à informação, ou pedir ajuda e perguntar a um colega. No final do estágio notei que já me encontrava mais à vontade em relação a este assunto, devido à experiência que fui ganhando.

3. OPORTUNIDADES

- **Sistema informático – 4DigitalCare®**

Em relação às oportunidades deste estágio, a primeira foi o fato de poder trabalhar com um sistema informático diferente do da maioria das farmácias portuguesas. O sistema utilizado na Farmácia Rosa é o 4DigitalCare®. Este é, na minha opinião, mais moderno e visualmente mais apelativo e intuitivo que o Sifarma 2000® (com o qual tive oportunidade de trabalhar na Pharmacarreer). Este é o sistema usado durante todo o atendimento ao público, permitindo fazer vendas sem participação, com participação, vendas suspensas, criar fichas de clientes (possibilitando um acompanhamento mais personalizado e facilitando o atendimento) e consultar informações importantes acerca do medicamento quando surgem dúvidas pontuais. Para além disso, é através deste sistema que são realizadas as encomendas, onde é feita a sua receção, devolução e gestão de *stocks* (de modo a que não falem medicamentos nem outro tipo de produtos na farmácia), onde é realizada a faturação e controlo do receituário.

- **Atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico**

Passado mais de um mês depois de ter começado o estágio comecei a fazer o atendimento ao balcão. No início tive bastante receio, pois muitas vezes faziam questões em que não sabia de que medicamentos se tratavam e em termos de aconselhamento também não sabia quais as melhores soluções, pois não tinha conhecimento de todos os produtos existentes na farmácia nem quais as melhores opções. Ao longo do curso aprendemos a fazer raciocínios, no entanto na prática, com um utente à nossa frente e com um problema de saúde ou necessidade, o aconselhamento é mais complexo, pois estamos sob a pressão de ter alguém à espera de uma solução e temos de encontrar o produto mais adequado para cada um. Outra fragilidade por mim sentida, foi o fato de não conseguir indicar a correta posologia para cada medicamento. Na maioria das receitas médicas vem indicada a forma como o doente devia tomar o medicamento, no entanto o farmacêutico deve ter sempre um olhar crítico neste tipo de situações. Nos produtos de venda livre isto tornava-se mais complicado, pois não sabia quantos comprimidos tomar, de quanto em quanto tempo ou até mesmo se poderiam ser tomados antes, durante ou após as refeições. Nestas situações tive de recorrer à ajuda da equipa da farmácia e, portanto, demorava um pouco mais a fazer o atendimento. Apesar de tudo, considero que o atendimento ao balcão foi uma oportunidade no meu estágio, pois permitiu-me consolidar o que tinha aprendido até então. Com o tempo

fui ganhando mais prática, comecei a atender com maior rapidez e com maior segurança, passando também a ter maior à vontade para fazer o aconselhamento. Uma vantagem foi o fato de a maioria dos clientes ter cartão de fidelização à farmácia e muitas vezes eu conseguir aceder ao seu histórico de vendas e perceber qual o produto que costuma levar ou então qual o MSRM que queria, para lhe fazer uma venda suspensa. Aprendi a cativar o utente, comunicando sempre pela positiva: “Precisa de mais alguma coisa?” ou “Quer experimentar?”, falando das vantagens que os produtos podiam trazer ao utente, sem criar demasiadas expetativas. Tentei promover a venda de produtos e serviços relacionado – *cross selling* – realçando os serviços disponíveis na farmácia e aprendi também a lidar com a pressão nas vendas, que com o tempo leva sempre a melhores resultados. No anexo I apresento dois casos práticos de atendimento ao balcão.

- **Venda de outros produtos de saúde**

A farmácia, para além de medicamentos propriamente ditos, apresenta uma vasta gama de outros produtos de venda livre, nomeadamente produtos de cosmética, higiene, homeopáticos, suplementos alimentares, medicamentos veterinários, puericultura e alimentação especial e dietética. Durante o meu estágio tive oportunidade e de vender muitos destes produtos, aumentando o meu conhecimento e podendo realizar um aconselhamento personalizado ao cliente. O farmacêutico apresenta uma formação multidisciplinar que lhe permite diferenciar a venda na farmácia de outros locais que possam vender o mesmo tipo de produtos. Os utentes, em geral, apresentam um crescente conhecimento nestas áreas, constituindo estas maior interesse para o universo farmacêutico.

- **Realização do curso de “Excel – Nível Intermédio”**

Outra oportunidade deste estágio foi a possibilidade de participar num curso de “Excel - Nível Intermédio” com os membros das farmácias do grupo Correia Rosa Lda. Foi proposto fazer-se este curso, pois muitos dos trabalhadores precisam de trabalhar regularmente com o excel e sentiam algumas lacunas. De modo a combater essa falha foi feita este curso no Gabinete de Apoio ao Empresário Lda. das Caldas da Rainha, num total de 12 horas em regime pós-laboral.

- **Formações**

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a diversas apresentações de laboratórios e ainda de delegados de informação médica que contribuíram para aumentar o meu conhecimento de determinados produtos e ficar a conhecer novos produtos que iriam entrar brevemente no mercado, ou consolidar informação de produtos já existentes. Essas formações permitem dinamizar a venda e o aconselhamento de tais produtos aos utentes. Assisti a diversas formações, entre elas das marcas Bioderma[®], Isdin[®] ellaone[®], Tilman[®] e Spedra[®].

- **Marketing**

A Farmácia Rosa apresenta uma equipa de *marketing* que é responsável pela dinamização da farmácia ao nível dos meios sociais. A equipa criou uma página no *Facebook* onde são colocadas informações acerca da farmácia, nomeadamente os serviços farmacêuticos de que dispõe, campanhas promocionais (na sua maioria de produtos de dermocosmética), eventos, dias de serviço, entre outros. São ainda partilhadas informações úteis para o utente, como notícias recentes ou cuidados a ter. Foi ainda criado um boletim informativo mensal. Ao longo do estágio foram várias as campanhas realizadas de forma a dinamizar produtos da farmácia. Foi ainda possível observar o trabalho realizado pela equipa de *marketing*, sendo que constituiu uma oportunidade de entender uma área que tem ganho cada vez mais destaque em todo o tipo de instituições.

- **Passar por outras farmácias**

Por último, destaco a oportunidade que tive em passar pelas outras farmácias do grupo Correia Rosa Lda. Desta forma tive contato com outras duas farmácias em que a população-alvo é diferente, assim como a sua localização e modo de organização, uma vez que não possuem o sistema de dispensa por robô, mas sim o sistema por gavetas numeradas alfabeticamente. Apesar do robô ser um sistema mais rápido, tem a desvantagem de a pessoa ter um menor contato com as embalagens e as diferentes dosagens existentes.

4. AMEAÇAS

- **Sistema informático – 4DigitalCare®**

Apesar de ter tido oportunidade em trabalhar com um sistema informático bastante prático e intuitivo, posso dizer que o fato de não ter trabalhado com o Sifarma2000® torna-se uma ameaça, uma vez que é o sistema informático mais usado nas farmácias portuguesas e uma ferramenta importante da ANF.

- **Venda de MNSRM fora das farmácias**

A venda de MNSRM (Medicamento Não Sujeito a Receita Médica) passou a ser possível, desde de 2005, em locais previamente registados no INFARMED (Decreto-Lei 134/2005, de 16 de agosto). Esta medida tornou possível aumentar o acesso do medicamento à população em geral e ao mesmo tempo contribuiu para uma redução dos preços destes medicamentos, uma vez que são produtos de preço livre, com uma margem de comercialização máxima para cada categoria. Apesar de serem medicamentos que não necessitam de receita médica, o seu uso tem de ser racionalizado, pois estes também apresentam reações adversas e possíveis interações com outros medicamentos. Foram algumas as situações em que utentes se dirigiam à farmácia para solucionar um problema de saúde, apesar de já terem passado antes por uma “parafarmácia” por esta ser mais barata. É nestas situações que o farmacêutico se deve destacar. O aconselhamento por parte de um profissional de saúde especializado no medicamento é fundamental, para que o utente tenha informação sobre as vantagens que o medicamento tem, assim como sobre os seus riscos.

- **Crise económica**

A crise económica que tem afetado Portugal e outros países, reflete-se em vários setores, nomeadamente na farmácia comunitária. Deste modo, levou a que fosse necessário racionalizar as verbas existentes, sendo que por isso foi necessário reduzir a quantidade e variedade e medicamentos em *stock*, originando falhas na satisfação dos pedidos feitos pelos utentes, levando ao seu descontentamento. A situação económica levou também a que fosse necessário diminuir o preço dos medicamentos. Isto apresentou vantagens para o consumidor, podendo este ter acesso aos medicamentos. No entanto, para o sector farmacêutico foi uma ameaça, uma vez que levou a uma diminuição das margens de lucro. Contudo, ao longo do estágio, pude perceber que muitos doentes se privam de comprar determinados medicamentos, afetando deste modo a sua saúde e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Amigos para a vida.** ANF 40 anos. 2016. [Acedido a 16 de janeiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.anf40anos.pt/amigos-para-a-vida/>.
- **Decreto-lei nº134/2005**, de 16 de agosto. Diário da República: Série I-A, n.º 156.
- **Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos – Lei nº131/2015**, de 4 de setembro. Diário da República: Série I, n.º 173
- **Portaria nº195-D/2015**, de 30 de junho. Diário da República: Série I, n.º 125, I.ºSuplemento.
- **Portaria nº224/2015**, de 27 de julho. Diário da República: Série I, nº144/2015.
- **Portaria nº594/2004**, de 2 de junho. Diário da República: Série I-B, n.º 129/2004.

Parte 2
Relatório de Estágio
em Informação do Medicamento

LISTA DE ACRÓNIMOS

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CAD	Concurso de Aconselhamento ao Doente
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
CIM	Centro de Informação do Medicamento
MBE	Medicina Baseada na Evidência
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OF	Ordem dos Farmacêuticos
SWOT	<i>Streghts, Weaknesses, Opportunities, Treats</i>

APRESENTAÇÃO DO CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

A informação do medicamento é um conjunto de conhecimentos e técnicas que permitem a transmissão de dados sobre os medicamentos, com o objetivo de conseguir uma terapêutica segura e adequada (GARCÍA-MOLINA e ALBEROLA, 1984). A informação do medicamento nunca esteve separada da prática farmacêutica, sendo que um dos papéis do farmacêutico foi, desde sempre, informar e aconselhar os doentes sobre os medicamentos dispensados. O aumento do número de fármacos nas últimas décadas, o crescimento contínuo do número de publicações científicas sobre os medicamentos e a complexidade da terapêutica levaram à necessidade da criação de centros de informação do medicamento (CIM, 2017), que contam com pessoal especializado.

O primeiro centro de informação do medicamento surgiu em 1962, num hospital universitário em Kentucky, sendo que, rapidamente se difundiu o conceito (GORA-HARPER e MAY, 2014; SIMÓN, 2014). Em Portugal, a informação de medicamentos iniciou-se nos hospitais, nos anos 70, na secção de informação no Hospital de Santa Maria e posteriormente em organizações profissionais: o Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos (OF) e o Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) da Associação Nacional das Farmácias (ANF) (SIMÓN, 2014).

Os centros de informação do medicamento são lugares destinados a proporcionar informação objetiva, independente, completa e em tempo útil a partir da compilação, seleção e avaliação das fontes de informação do medicamento, baseada em dados científicos de qualidade (ZARATE e GOICOECHEA, 2002). Os centros permitem colocar à disposição dos farmacêuticos informação que facilita a sua prática da intervenção profissional, nomeadamente na resolução de problemas concretos e na tomada de decisões. Possibilitam também apoiar os farmacêuticos e outros profissionais de saúde na procura e seleção de fontes de informação. Além disso, os centros realizam outras atividades de informação por iniciativa própria, após análise das necessidades dos utilizadores, tendo também alguma função docente.

Um ponto fundamental na prática dos centros de informação é a seleção e avaliação das fontes de informação. Isto permite que, depois de devidamente classificadas, possam ser recuperadas a qualquer momento. As fontes de informação devem ser adaptadas às necessidades e aos recursos disponíveis. Deste modo, o farmacêutico necessita de saber avaliar e selecionar as diferentes fontes disponíveis, de modo a encontrar informação independente, objetiva, bem estruturada e acessível.

Quanto à produção da informação, a classificação tradicional das fontes assenta em três tipos: primárias, que incluem estudos de investigação originais, em que a informação é atual, mas é necessária uma avaliação crítica da mesma; secundárias, em que temos sistemas de indexação e/ou resumos da literatura primária. Estas são sistemas de recuperação de informação que permitem ter acesso às fontes primárias, como por exemplo a *Medline* e os próprios arquivos dos centros de informação do medicamento. Por último, temos as fontes terciárias que incluem livros de referência, compêndios (exemplos: *Martindale*, *Drug Information*) e as bases de dados de medicamentos a texto completo, tal como o *Drugdex* (*Micromedex*). As fontes terciárias são o resultado da condensação de factos básicos publicados na literatura, sendo de rápido acesso. No entanto, estas são fontes menos atualizadas. Geralmente a pesquisa parte das fontes gerais (terciárias) para as mais específicas (primárias) (CIM, 2017).

Com o passar do tempo surgiu a necessidade de se criar uma nova classificação, devido à acessibilidade que existe atualmente em procurar informação na internet, à sua utilização como veículo de pesquisa (ALPER e HAYNES, 2016) e ainda, segundo Jones (2002), devido ao desenvolvimento da Medicina Baseada na Evidência (MBE). A nova classificação assenta numa estrutura piramidal, constituída por seis níveis, classificando as fontes qualitativamente e quantitativamente. Na base da pirâmide encontram-se os Estudos, que incluem os ensaios clínicos e artigos originais. Um exemplo de uma fonte gratuita com estudos é a *PubMed*, na qual se encontram várias publicações, possuindo habitualmente resumos. Por outro lado, a *Embase* é mais ampla, pois indexa múltiplas revistas em diversas línguas (ALPER e HAYNES, 2016). O segundo nível engloba as Sinopses de Estudos, sendo estes resumos estruturados e comentários críticos de artigos originais. São bastante úteis quando não existe tempo ou experiência para ler e interpretar a informação, encontrando-se em fontes como *Evidence-Based Medine*. As Sínteses encontram-se no terceiro nível e abrangem revisões sistemáticas e meta-análises relacionadas com questões clínicas. Neste nível temos como exemplo a *Cochrane Library*. O quarto nível corresponde às Sinopses de Sínteses, sendo estes resumos e comentários críticos, presentes, por exemplo, na *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. O penúltimo nível diz respeito aos Sumários, sendo estes resumos de estudos com recomendações na tomada de decisões, encontrando-se, por exemplo no *UpToDate*. No topo da pirâmide encontram-se os sistemas informatizados, que respondem a questões clínicas com informação analisada e sintetizada. A pesquisa deve ser sempre iniciada no nível mais elevado possível, pois cada nível é mais complexo que o seu sucessor. No entanto é de

salientar que há medida que se vai subindo de nível na pirâmide, o volume de informação vai diminuindo (ALPER e HAYNES, 2016; WINDISH, 2013).

Quanto ao meio de transmissão, as fontes podem apresenta-se em suporte físico, como é o caso das impressas (papel) ou em suporte eletrónico (*online*, CD-ROM). Em relação ao editor existem as fontes de informação oficiais (Resumo das Características dos Medicamentos e Folhetos Informativos, disponibilizados no INFOMED), independentes (autores de livros e compêndios) e as associadas à indústria farmacêutica, sendo de âmbito comercial (monografias de produtos e publicidade). Por último, quanto à localização para o utilizador, as fontes podem ser internas ou externas (Centros de Informação do Medicamento, indústria farmacêutica, organizações profissionais, etc.) (CIM, 2017).

O CIM foi criado em 1984 e encontra-se na sede da OF, em Lisboa. Conta com uma biblioteca de apoio, sistemas automatizados de recuperação de informação e com ficheiros próprios das suas atividades de recolha, seleção e avaliação de informação sobre medicamentos e terapêutica (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS). Atualmente tem duas farmacêuticas a tempo inteiro e uma secretária a tempo parcial.

Além das atividades de divulgação de informação passiva e ativa, o CIM apresenta atividades educativas, de onde destaco os estágios proporcionado a farmacêuticos (entre uma a duas semanas), assim como a alunos pré-graduados e ainda a participação no concurso de aconselhamento ao doente (CAD), nomeadamente na elaboração dos casos clínicos para o concurso, em colaboração com o CEDIME, na integração do júri da eliminatória final, colaboração com as faculdades em aulas teóricas e práticas e ainda com um centro hospitalar (CIM, 2017).

ANÁLISE SWOT

I. PONTOS FORTES

- **Fontes bibliográficas disponíveis**

O CIM da OF dispõe de fontes bibliográficas de grande qualidade, compostas por livros de renome, revistas influentes na área do medicamento e por bases de dados atualizadas e bastante completas.

A biblioteca do CIM é composta por diversos livros, gerais ou especializados, que abordam os principais temas da área do medicamento. Cada volume recebido é alistado no

livro de registo, no qual é atribuído um número de entrada e um número de ordem dentro do grupo em que foi classificado. Este método de organização permite uma fácil consulta e um acesso rápido a todos os livros disponíveis. Destaco alguns livros usados regularmente como o *Martindale, The Complete Drug Reference* constituído por monografias completas de fármacos, sempre com apoio bibliográfico, permitindo assim aprofundar o estudo; o *American Hospital Formulary Service Drug Information* composto por monografias atualizadas, completas e bem ordenadas dos principais fármacos utilizados em meio hospital nos Estados Unidos da América e o *Stockley's Drug Interactions* constituído por monografias de interações fármaco/fármaco, na qual é descrita o tipo de interação, o seu mecanismo e são feitas recomendações. Além das obras mencionadas, o CIM dispõe também de outras obras, nomeadamente nas áreas de fórmulas magistrais, plantas e fitoterapia, prescrição de fármacos não sujeitos a receita médica, entre outros.

As bases de dados permitem localizar e aceder rapidamente, e com eficácia, a um conjunto de artigos, facultando dados fundamentais para a sua identificação, sendo que, em alguns casos, estas incluem resumos. Existem também bases de dados compostas por resumos estruturados obtidos através de uma compilação de diversos artigos. As mais regularmente consultadas são: o *UpToDate*[®], que se encontra disponível na internet, mediante assinatura, e que segue os princípios da MBE para dar resposta a questões clínicas; o *Micromedex*[®], que é um sistema informatizado de avaliação de fármacos de consulta *online*, que contém extensas monografias de medicamentos e outras substâncias relacionadas, inclui ainda o *Drugdex*[®], que permite a consulta de interações medicamentosas e com alimentos; e a *Medline Complete* – EBSCO – que é uma base de dados com revistas biomédicas e de saúde, composta por títulos e alguns textos completos indexados em *Medline*. Nesta última, a pesquisa de publicações é feita recorrendo-se ao índice MeSH (*Medical Subject Headings*) (CIM, 2017).

Ao longo do estágio tive oportunidade de contactar com as diferentes fontes bibliográficas e a partir daí trabalhar na elaboração de respostas. Considero este um ponto forte, pois nem todas as instituições têm acesso a uma vasta variedade de fontes de informação como o CIM.

- **Resposta a pedidos de informação**

Uma das principais funções do CIM é a resposta a pedidos de informação recebidos, sendo por isso a tarefa que se torna mais visível para o utilizador e, portanto, a que mais contribui para formar a imagem que este tem do serviço. Em 2016 foram elaboradas respostas a 780 consultas (CIM, 2017). 41,92% dos consultantes foram farmacêuticos de oficina, seguidos de 20,51% de farmacêuticos hospitalares. As áreas de consulta mais usuais foram sobre medicamentos estrangeiros/ informação sobre similares (20%), efeitos secundários/ interações/ contraindicações (16,03%) e informação geral de monografias ou bibliografia (15,38%). Em relação à forma de resposta, 61,79% do bolo correspondeu ao correio eletrónico. Por último, 42,56% das respostas foram dadas no próprio dia e ainda 24,23% até 24 horas depois (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2017).

O processo de resposta adota um procedimento definido e sistematizado. O CIM possui um protocolo próprio que é seguido na resolução das consultas. Em primeiro lugar há obtenção de todos os dados relacionados com a consulta que permitem identificar por completo o problema (CIM, 2017). É importante saber se a pergunta está relacionada com um doente em concreto, se é para pesquisa própria ou para um trabalho académico (CALIS e SHEEHAN, 2006). Em segundo lugar é necessário proceder à completa identificação do consultante, nomeadamente nome, instituição, endereço e contactos. Caso a consulta seja relativa a um doente concreto é necessário saber os seus dados, como idade, sexo, estado clínico, farmacoterapia, entre outros (CIM, 2017). O consultante deve olhar para além da pergunta inicial e antecipar possíveis questões adicionais ou preocupações (CALIS e SHEEHAN, 2006). Depois de todos os dados recolhidos, estes são registados na plataforma, numa nova consulta, permitindo deste modo fazer uma posterior recuperação da informação.

A resposta aos pedidos de informação, realizada pelo CIM, é sempre realizada com o maior cuidado e rigor científico. Durante a pesquisa são consultadas diversas fontes, de modo a assegurar a qualidade da resposta, principalmente no caso de temas mais contraditórios ou não tão bem estabelecidos. Antes de iniciar a pesquisa os pedidos de informação são avaliados, de acordo com a complexidade do problema, especificidade da questão e o tipo de informação necessária. Este processo é fundamental para adaptar a resposta ao pedido solicitado, de modo que o utilizador fique satisfeito com o serviço que lhe foi prestado e volte a utilizá-lo.

Recentemente, o CIM começou a trabalhar numa plataforma *online* onde são inseridas as consultas recebidas. Nessa plataforma são inseridos os dados do consultante, a data do pedido de informação, qual a forma de resposta dada (telefónica, via *e-mail*, via fax), quanto tempo demorou a elaboração da resposta, e a resposta propriamente dita, onde se inclui um resumo da resposta com introdução, sumário da informação encontrada na literatura e principais conclusões. Caso a consulta seja urgente ou de resposta simples, esta será comunicada por telefone, com envio posterior de documentação caso seja necessário ou solicitado. A resposta por escrito é dada quando necessário pela complexidade da resposta ou preferência do consultante, devendo contemplar um texto que sintetize a informação recolhida e orientações para a leitura da documentação enviada. A resposta deverá apresentar sempre referências bibliográficas suficientes e devidamente numeradas, a que o texto remete.

Antes do uso da plataforma, era preenchido um formulário próprio em papel (Anexo 2), onde era escrita a resposta, caso esta fosse dada por contato telefónico. Se a resposta fosse enviada por escrito, era feita uma cópia desta que seria agrafada à consulta antes de esta ser arquivada.

De forma a ganhar experiência, comecei por pesquisar sobre temas que me eram dados ou perguntas que já tinham sido colocadas anteriormente ao CIM. Deste modo fui ganhando experiência sobre quais as melhores fontes a pesquisar e qual a melhor forma de responder corretamente ao consultante. Sempre que foi justificável, auxiliiei na pesquisa de fontes bibliográficas para a resposta a consultas. São apresentadas em anexo alguns exemplos (Anexo 3).

- **Avaliação e seleção de fontes bibliográficas**

Durante o meu estágio tive oportunidade de aprender a avaliar e selecionar artigos científicos. Toda a documentação recebida no CIM, tal como publicações assinadas tanto pelo CIM como pela OF, oferta de publicações institucionais e informação comercial, tem de ser avaliada, de forma a decidir-se se esta deve, ou não, ser arquivada, de modo a passar a fazer parte da biblioteca do CIM. A avaliação deve ser criteriosa, devendo ter em conta diversos aspetos, tais como o interesse do artigo, a sua relevância e as referências bibliográficas em que se suporta. Depois de avaliados, os artigos de interesse são registados no Ficheiro Bibliográfico do CIM (Anexo 4) e as revistas, que contém os artigos, são arquivadas na biblioteca do CIM ou da OF, conforme a sua frequência de utilização. Na base de dados são preenchidos vários campos, como o título, autor, publicação, ano, volume,

páginas, biblioteca e palavras-chave de modo a definir corretamente o conteúdo do artigo. É assim possível pesquisar mediante palavras do título artigo ou por palavra-chave utilizando a conexão “e” ou “ou”.

Algumas das revistas que tive oportunidade de analisar foram: *Farmacéuticos e Panorama Actual del Medicamento*, ambas do Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; *Postgraduate Medicine* (Edição Portuguesa) da Euromédice; *Internacional Journal of Pharmacy Practice*, revista da Royal Pharmaceutical Society; *Farmácia Hospitalaria*, da Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que publica bimensalmente artigos de farmacêuticos hospitalares espanhóis, tal como trabalhos de revisão sobre farmacoterapia, farmácia hospitalar, trabalhos originais muitas vezes descrevendo formulações úteis, estudos de utilização de medicamentos, entre outros temas que estão mais perto da realidade portuguesa; *European Journal of Clinical Pharmacy*, publicada mensalmente, que inclui artigos originais, de revisão e comunicações breves não só de farmácia hospitalar mas também de diferentes temas de farmácia clínica (CIM, 2017) e ainda *Internacional Journal of Pharmaceutical Compounding*, que contém artigos sobre formulações magistrais.

2. PONTOS FRACOS

- **Controlo de qualidade das consultas**

Um método de avaliação da qualidade de resolução dos pedidos de informação é um fator fundamental para melhorar os serviços prestados e corrigir possíveis erros. Atualmente o método utilizado no CIM consiste em realizar, mensalmente, um balanço estatístico a partir das consultas, como forma de auto-avaliação. O balanço anual é realizado a partir dos dados mensais. Apesar de tudo, este não permite avaliar a eficácia dos serviços prestados, apenas fazer uma análise estatística (CIM, 2017). Com a passagem dos dados das consultas para a plataforma *online* espera-se, em breve, poder fazer esse balanço de forma automática.

A resposta a consultas é de difícil avaliação, pois esta é subjetiva. No entanto, podem ser estabelecidos indicadores de qualidade que permitam avaliar as respostas às consultas. Poderão ser criados inquéritos aos consultantes, de modo a perceber qual o grau de satisfação das respostas em relação aos pedidos de informação ou através de uma análise externa, realizada por uma entidade independente do CIM, de modo a realizar uma avaliação imparcial.

3. OPORTUNIDADES

- **Atualização científica**

O permanente contato com temas relacionados com o medicamento permite uma atualização científica regular. A informação do medicamento implica um estudo e atualização constante, sendo que a consulta de diversas fontes de informação e a leitura de documentos de referência permite o acesso a novidades sobre medicamentos, novas indicações terapêuticas, interações medicamentosas, entre outras.

Ao longo do estágio foi-me dada a oportunidade de contactar com as diversas fontes que o CIM dispõe. Fui aprendendo as suas principais características de modo a conseguir reconhecer quais e quando devem ser utilizadas. Pude participar também na realização de algumas atividades do centro, nomeadamente na elaboração de resumos de artigos científicos para a seção Novidades em Terapêutica no portal da OF, o que me permitiu não só adquirir capacidade de síntese, como também ficar a par das novidades sobre diversos temas da área do medicamento com utilidade para a intervenção farmacêutica. Colaborei, ainda, na pesquisa para a elaboração de respostas para algumas consultas, permitindo complementar os conhecimentos até então adquiridos e adquirir novos.

- **Melhorar a língua inglesa e a língua materna**

A língua inglesa é a mais comum na comunidade científica, tanto em artigos como em comunicações sobre novidades na ciência. Assim sendo, a pesquisa bibliográfica é, na maioria das vezes, realizada em inglês, devido à qualidade e quantidade de oferta disponível, e por esta ser também a mais atualizada. Ao longo do meu estágio tive um contacto diário com a língua inglesa assim como, em alguns casos, com a língua espanhola. Isto permitiu melhorar os meus conhecimentos de inglês, nomeadamente na compreensão de linguagem mais técnica. A leitura de artigos em inglês e a elaboração do seu resumo em português é um exemplo de uma das atividades que me foram propostas, permitindo também aperfeiçoar a língua materna.

- **Elaboração de uma e-Publicação**

Os centros de informação surgiram inicialmente com um papel passivo (resposta a consultas), no entanto potenciam cada vez mais informação ativa, que consiste em proporcionar informação que não foi solicitada, depois de ter sido detetada uma carência (CIM, 2017). Surgiram assim as publicações. No CIM destaca-se o Boletim do CIM, as e-Publicações e Novidades em Terapêutica (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2017). O

Boletim do CIM surgiu em 1984, sendo uma publicação independente, com periodicidade trimestral, tendo como objetivo proporcionar informação científica e técnica aos farmacêuticos, através de revisões curtas e práticas sobre medicamentos e terapêutica, e de forma mais abrangente, sobre temas relacionados com a intervenção farmacêutica (CIM, 2017; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2017). As e-Publicações são publicações técnicas com conteúdos originais sobre farmacoterapia ou temas de interesse farmacêutico com um carácter mais prático. Por último, temos Novidades em Terapêutica, seção do CIM dentro do portal da OF. Esta é uma forma de divulgação de notícias, notificações, ou alertas sobre temas de interesse relacionados com os medicamentos, e ainda de resumos de artigos ou documentos recentemente publicados, com utilidade para a intervenção farmacêutica (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2017). Durante o estágio, propuseram-me a participar na elaboração de uma e-Publicação denominada de “Corticosteroides Intranasais, considerações sobre o seu uso”. Este trabalho permitiu-me desenvolver a minha capacidade de pesquisa, seleção e síntese de informação. A publicação encontra-se no anexo 4, estando também disponível *online* no portal da OF.

4. AMEAÇAS

- **Dificuldade em obter informação independente**

A internet constitui uma excelente ferramenta de pesquisa para o informador do medicamento, mas o excesso e a má qualidade de alguma informação disponível faz com que seja necessário sistematizar a pesquisa, sem grande dispersão e sempre com muito sentido crítico (CIM, 2017). Por outro lado, a escassez de informação para a resolução de problemas práticos e o excesso de informação disponibilizada atualmente pela indústria farmacêutica com conteúdos meramente publicitários, dificulta ainda mais o trabalho de pesquisa e identificação das fontes de maior qualidade. Deste modo, o farmacêutico tem de aprender a seleccionar a informação válida, tendo de conhecer as fontes independentes e objetivas, interpretar a informação em função do nível de provas, aplicar as técnicas de MBE, de forma a que todas as decisões sejam baseadas no nível mais elevado de provas científicas obtidas através da avaliação crítica das fontes de informação. Neste contexto a seleção rigorosa da informação fidedigna e simultaneamente de baixo custo constitui um desafio para a carreira farmacêutica.

Ao longo do estágio, por diversas vezes, encontrei estudos clínicos que aparentavam de ser grande interesse, mas que não podiam ser usados, pois eram patrocinados por indústrias

farmacêuticas, e, como é sabido, tais estudos podem mostrar somente resultados mais “positivos”, podendo não ser tão fidedignos.

- **Consultas mais complexas**

Com o passar dos anos, tem sido necessário adaptar o funcionamento à realidade atual, uma vez que as questões colocadas se tornaram cada vez mais complexas. As novas tecnologias e o rápido acesso à informação têm permitido que os profissionais de saúde acessem a informação de uma forma mais fácil, em bases de dados ou de livre acesso. No entanto, a informação encontrada nem sempre é a mais correta e a maioria dos utilizadores não possui formação, capacidade ou tempo para a realização das pesquisas de uma forma adequada, pois a eficácia da pesquisa para respostas a questões clínicas, por exemplo, quer uma formação específica e tempo. A utilização de serviços, como o do CIM, permite a resolução de questões mais complexas ou nas quais a resposta não é facilmente encontrada pelo consultante.

- **Custos associados à atividade do CIM**

A atual situação económica que o país atravessa tem afetado vários sectores, incluído o da saúde. Tal fato afeta a atividade do CIM. Os seus serviços, quer de informação passiva quer de informação ativa, não são pagos. No entanto, é uma atividade que, como já referido anteriormente, precisa de vários recursos para trabalhar, recursos esses que requerem financiamento. O CIM encontra-se, assim, dependente financeiramente da OF, que é responsável pela disponibilização e distribuição dos recursos financeiros e dos recursos materiais e tecnológicos pelos diversos departamentos que a compõem.

Toda esta realidade económica é agravada pelo fato do custo das publicações científicas ser cada vez mais alto, o que torna muito dispendioso a aquisição e renovação das bases de dados biomédicas e das revistas, que são o principal instrumento de trabalho do CIM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALPER, B.S; HAYNES, R.B. – **EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance**. Evid Based Med, 21(4) (2016) 123-125.
- CALIS, K.A.; SHEEHAN, A.H. – **Formulating Effective Responses and Recommendation: A Structured Approach**. In: MALONE, P.; KIER, K.; STANOVICH, J., Drug Information: A Guide for Pharmacists, Estados Unidos da América: McGraw-Hill Education, Inc., 2006. ISBN: 0-07-143791-6. p. 39-59.
- CIM – **Manual de Procedimentos – Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem Farmacêuticos**. 2017. Acessível no CIM, Lisboa.
- GARCÍA-MOLINA, G.; ALBEROLA, C. – **Informacion sobre medicamentos**. Revista AEFH. VIII (1) (1984) 5-18.
- GORA-HARPER, M.L; MAY, J.R.– **Introduction to the concept of Medication Information**. In: MALONE, P.; KIER, K.; STANOVICH, J.; MALONE, M.J., Drug Information: A Guide for Pharmacists, Estados Unidos da América: McGraw-Hill Education, Inc., 2014. ISBN: 978-0-07-180434-9. p. 1-34.
- JONES, C. – **Evidence-Based Medicine, Research Methods**. The Pharmaceutical Journal, 208 (2002) 839-841.
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Brochura de Apresentação do CIM**. 2017 [Acedido a 3 de maio de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile2210.pdf.
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **O Centro de Informação do Medicamento (CIM)**. [em linha] [Acedido a 3 de maio de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryld=2015.

- SIMÓN, A. – **30 anos do Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos e Perspectivas Futuras**. 2014. [Acedido a 2 de junho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1515.pdf.
- WINDISH, D. – **Searching for the right evidence: how to answer your clinical questions using the 6S hierarchy**. Evid Based Med, 18(3) (2013) 93-97.
- ZARATE, J.A.O.; GOICOECHEA, A.G. – **Centros de información de medicamentos y atención farmacéutica**; El Farmacéutico, 291 (2002) 58-68.

Parte 3

Monografia

LISTA DE ACRÓNIMOS

ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
BHE	Barreira hematoencefálica
Ca²⁺	ião cálcio
CET	Complexo de Esclerose Tuberosa
Cl⁻	ião cloro
COX-2	Ciclooxigenase-2
DEPDC5	Domínio Dishevelled, Egl-10 e Pleckstrin contendo 5 proteínas
FAE	Fármacos antiepiléticos
FRB	Ligação FKBI2 rapamicina
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAD	Ácido glutâmico descarboxilase
GLU	Glutamato
GATORI	GTPase Rags I
HMGBI	<i>High-mobility group box I protein</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IL-1 β	Interleucina-1 β
lncRNA	Ácido ribonucleico longo não codificante
K⁺	ião potássio
miRNA	Ácido ribonucleico micro
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

Na⁺	ião sódio
NEAT1	<i>Nuclear-Enriched Autosomal Transcript</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
P-gp	P-glicoproteína
RHEB GTP	Proteína ligação Rheb
SE	<i>Status epilepticus</i> (Estado Mal Epilético)
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
SV2A	Glicoproteína 2A da vesícula sináptica
TGFβR	Fator de crescimento transformante
TLR4	Recetor <i>Toll-like 4</i>
TSC	<i>Tuberous sclerosis</i>
VDR	Recetor nuclear da vitamina D3

I. A Epilepsia

I.1. Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crónica, não transmissível, que afeta pessoas de todas as idades, apesar de mais prevalente nos extremos da vida (crianças e idosos) (MULA, 2016). Esta não é uma doença única, mas sim uma variedade de diversas doenças que refletem uma disfunção cerebral subjacente, resultante de diversas e diversificadas causas (FISCHER *et al.*, 2005).

Aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia, tornando-se, portanto, uma das doenças neurológicas mais comuns a nível mundial (WHO, 2017). A epilepsia caracteriza-se pela ocorrência recorrente de crises com descarga neuronal, com ou sem convulsões (PAIS, 2012). A epilepsia é diversificada, existindo mais de 15 tipos de crises diferentes e mais de 30 síndromes de epilepsia. Encontra-se ainda associada a várias comorbilidades, nomeadamente depressão, ansiedade e aumento da mortalidade (LÖSCHER *et al.*, 2013). Os fármacos antiepilépticos (FAE), até ao final da década de 80, limitavam-se ao fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e derivados, e etossuximida. Apesar de não curarem a epilepsia, permitem uma grande eficácia no controlo das crises recorrentes. Porém, tratando-se de um tratamento profilático e por isso crónico, muitos doentes acabam por manifestar efeitos adversos não toleráveis ou por desenvolver fenómenos de farmacoresistência, os quais comprometem a continuidade do tratamento e agravam a doença (PAIS, 2012). De facto, apenas 70% dos indivíduos com epilepsia respondem ao tratamento farmacológico, enquanto um terço permanece resistente a esses fármacos (LÖSCHER *et al.*, 2013; SCHMIDT e SCHAETHER, 2014). Mesmo quando eficazes, estes fármacos somente controlam a geração e progressão de convulsões, atuando somente como anticonvulsivante e não como anti-epileptogénicos, não prevenindo ou diminuindo o desenvolvimento da doença (LÖSCHER *et al.*, 2013).

Tendo por base o estado atual do conhecimento e a imperativa necessidade de dar resposta aos casos de epilepsia refratária, e de forma a prevenir o desenvolvimento da doença em si, novas alternativas precisam de ser descobertas. Contudo, o conhecimento acerca dos mecanismos que medeiam o desenvolvimento da epilepsia e as causas subjacentes à epilepsia refratária cresceu substancialmente na última década, proporcionando oportunidades para a descoberta e desenvolvimento de fármacos anti-ictogénese e anti-epileptogénese mais eficazes.

Assim, a presente monografia tem por objetivo apresentar os mais recentes avanços no tratamento da epilepsia e possíveis novos alvos terapêuticos, fazendo-se, inicialmente, uma breve contextualização teórica sobre a doença.

I.2. Classificação e fisiopatologia das crises epiléticas e da epilepsia

Uma definição geral de “**convulsão**” é o período de excitação anormal, síncrona de uma população neuronal. As convulsões duram, geralmente, segundos ou minutos, mas podem ser prolongadas e contínuas no caso de estado de mal epilético (*status epilepticus*, SE). Um dado importante é o facto de a manifestação da doença variar, sendo que algumas convulsões não envolvem contração muscular (SCHARFMAN, 2017).

Os termos “crise epilética” e “epilepsia” têm sido muitas vezes tidos como o mesmo, mas os dois não devem ser confundidos. “**Crise epilética**” refere-se a uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos à atividade neuronal anormal síncrona ou excessiva do cérebro. “**Epilepsia**” é uma perturbação cerebral caracterizada pela predisposição continuada para gerar crises epiléticas, e pelas respetivas consequências neurobiológicas, psicológicas, cognitivas e sociais. O córtex cerebral é o principal responsável pelo início das crises epiléticas, mas existem exceções, nas quais as crises têm origem nos sistemas talâmico-corticais e no tronco cerebral. Deste modo, as crises epiléticas podem afetar diferentes áreas do encéfalo. Além da localização cerebral do foco epileptogénico, outros fatores estão implicados, nomeadamente a forma de propagação, a maturidade do próprio cérebro, os processos patológicos concomitantes, o ciclo sono-vigília e a própria medicação (FISCHER *et al.*, 2005). Caso um indivíduo tenha uma convulsão, não significa necessariamente que tenha epilepsia, porque as convulsões podem ser provocadas e não significa que ocorram novamente.

O conceito de **epileptogénese** refere-se ao desenvolvimento do estado de epilepsia (SCHARFMAN, 2017). Pode ser definida como o conjunto de eventos que ocorrem a nível celular e molecular através do qual é produzida uma descarga desorganizada e transitória, numa determinada região do cérebro, resultando em crises epiléticas periódicas (SILVA, 2014). Pressupõe-se que grupos de neurónios se tornam hiperexcitáveis, prestes a propagar potenciais elétricos anormalmente (SCHARFMAN, 2017). A ocorrência das crises epiléticas está associada a causas genéticas, a distúrbios ou malformações decorrentes do

desenvolvimento e/ou decorrentes da progressão de mudanças em resposta a lesões. As lesões mais frequentes incluem traumatismos, acidente vascular, infecção e SE (SILVA, 2014).

A geração de crises epiléticas ou **ictogênese** pode ter por base vários mecanismos. Alterações estruturais e/ou funcionais nos canais iônicos que possam comprometer a manutenção do ambiente químico e elétrico ou o equilíbrio entre a neurotransmissão excitatória e inibitória, podem conduzir à produção de descargas neuronais excessivas tipicamente associadas às crises epiléticas. Deste modo, existem mecanismos que mantêm os neurónios a salvo de descargas excessivas de potenciais de ação, sendo que esses também facilitam a descarga neuronal para que o sistema nervoso possa funcionar normalmente. Alterações implícitas aos mecanismos que inibem as descargas ou a promoção dos mecanismos que facilitam a excitação podem conduzir a convulsões. Os mecanismos subjacentes ao aumento da excitabilidade neuronal, e que caracterizam as crises epiléticas, estão presentes a diferentes níveis, nomeadamente a nível neuronal, ao nível da transmissão sináptica e ao nível de redes neuronais de larga escala (SCHARFMAN, 2017). São apresentadas, de seguida, os eventuais mecanismos implicados na excitabilidade neuronal e no desencadear de crises epiléticas.

A regulação da excitabilidade no sistema nervoso central (SNC) é mediada por dois tipos de canais iônicos: os canais ativados por ligandos e os canais iônicos ativados pela voltagem. A ligação extracelular de neurotransmissores como o glutamato (GLU) e o ácido gama-aminobutírico (GABA) promove a ativação de canais iônicos dependentes da ligação de substâncias (endógenas ou exógenas), constituindo, respetivamente, o principal neurotransmissor excitatório e inibitório envolvido no SNC. Enquanto a substância permanece ligada, ocorre a ativação do canal, que retorna ao estado inativado quando o ligando é removido. A transmissão gabaérgica é mediada pelos recetores $GABA_A$ e $GABA_B$ os quais incluem, respetivamente, canais iônicos de cloro (Cl^-) e potássio (K^+) ativados pelo GABA. A ativação destes recetores conduz à hiperpolarização da membrana e à inibição de potenciais pós-sinápticos que previnem a descarga neuronal. Já o GLU exerce a sua ação em recetores ionotrópicos e metabotrópicos existentes nos terminais nervosos.

Os canais iônicos ativados pela voltagem permanecem fechados durante o estado de repouso, sendo a sua abertura provocada pela despolarização da membrana celular neuronal. Os canais de sódio (Na^+) ativados pela voltagem são responsáveis pelo início da propagação dos potenciais de ação em neurónios e outras células excitáveis. Alterações na regulação destes canais são muito comuns na epilepsia, assim como mutações nos genes que codificam

as várias subunidades destes canais, as quais resultam em várias formas de epilepsia hereditária. Os canais de K^+ desempenham um papel importante na excitabilidade neuronal, sendo que a sua inibição interfere com a repolarização e hiperpolarização, levando a um aumento da hiperexcitabilidade e de descarga de potenciais de ação. Por último, os canais de cálcio (Ca^{2+}) ativados por voltagem são mediadores do influxo de Ca^{2+} que controla a excitabilidade neuronal e regula as vias de sinalização intracelulares sensíveis ao Ca^{2+} . São classificados em canais ativados a alta voltagem e de baixa voltagem (SILVA, 2014). Hoje reconhece-se que, modificações estruturais e funcionais na membrana dos neurónios, podem alterar as proteínas recetoras dos canais iónicos, levando ao desenvolvimento de hiperexcitabilidade e a episódios de despolarização paroxística (ARMIJO *et al.*, 2005).

Estas alterações e, conseqüentemente, as convulsões delas resultantes podem iniciar numa zona específica do cérebro e depois estenderem-se, sugerindo que existe uma fase de início da convulsão e uma fase de propagação da convulsão. Estudos demonstram que a fase de início da convulsão é caracterizada por dois eventos que ocorrem em simultâneo: descarga de potencial de ação de elevada frequência e hipersincronização. As descargas são causadas por uma despolarização relativamente longa da membrana neuronal devido ao influxo de Ca^{2+} extracelular, o que leva à abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem. Dá-se o influxo de Na^+ e geram-se repetidos potenciais de ação. De seguida, dá-se a hiperpolarização pós-potencial mediada por recetores GABA ou por canais K^+ , dependendo do tipo de célula. As descargas sincronizadas por um número suficiente de neurónios resultam num pico de descarga visível no eletroencefalograma.

Geralmente a velocidade da atividade de descargas é prevenida pela hiperpolarização e a região inibitória mais próxima, criada por neurónios inibitórios. Com suficiente ativação existe um recrutamento dos neurónios mais próximos por múltiplos mecanismos. Repetidas descargas levam a um aumento extracelular de K^+ , o que leva ao bloqueio da extensão da hiperpolarização e despolariza os neurónios vizinhos; ocorre acumulação de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos, levando a um aumento na neurotransmissão e despolarização (KASPER *et al.*, 2015). Durante estes períodos de despolarização prolongada o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), silencioso durante o potencial de membrana em repouso, é recrutado, levando a um aumento do influxo de Ca^{2+} e ativação neuronal (KASPER *et al.*, 2015; SILVA, 2014).

Uma crise epilética não é gerada somente por uma excessiva descarga neuronal. Para que tal ocorra é necessário ocorrer sincronização de uma rede neuronal. São vários os

mecanismos subjacentes, nomeadamente intercomunicações glutamatérgicas ao nível das células piramidais do córtex (podendo gerar um enorme potencial excitatório pós-sináptico); a existência de junções *gap* nos neurónios corticais (permitem um fluxo de baixa resistência de célula a célula, de modo que os neurónios acoplados sejam rapidamente sincronizados) e neurónios gabaérgicos que inervam as células piramidais do córtex cerebral (podem promover a hipersincronização destas células após a descarga de um único neurónio) (SILVA, 2014).

a. **Classificação da Epilepsia**

Com vista à uniformização da classificação e terminologia da epilepsia e das suas crises, a *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE) publicou pela primeira vez em 1969 uma proposta para uma classificação internacional. Desde então diversas atualizações têm sido feitas, de modo a que a classificação assentasse em padrões mais modernos, como em neuroimagem, tecnologia genómica e biologia molecular (BERG e SCHEFFER, 2011).

A mais recente classificação da ILAE baseia-se numa classificação por multiníveis (Figura 1). No primeiro nível classifica-se o **tipo de convulsão**. Neste ponto assume-se que o médico já fez o diagnóstico de epilepsia e que não se encontra a fazer uma distinção entre eventos epiléticos e não epiléticos. As convulsões podem ser focais (anteriormente parciais), generalizadas ou de origem desconhecida. O segundo nível assenta na classificação do **tipo de epilepsia**. Esta pode ser focal, generalizada, uma combinação entre focal e generalizada ou desconhecida. Muitos casos de epilepsia podem englobar variados tipos de convulsões (SCHEFFER *et al.*, 2017). As crises focais têm origem num único hemisfério. Este tipo de crises pode ser classificado de acordo com a semiologia clínica das mesmas, sendo descritas de acordo com várias características, nomeadamente o comprometimento do estado de consciência (simples ou complexas), os sinais motores e autonómicos e os fenómenos sensoriais e psíquicos. As crises focais podem evoluir para crises convulsivas bilaterais (generalização secundárias). Por outro lado, as crises generalizadas têm origem em ambos os hemisférios. Estas podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente a totalidade do córtex. De acordo com a semiologia clínica e o registo electro encefálico, as crises generalizadas são classificadas em ausências (típicas, atípicas, ausências com características especiais), crises tónico-clónicas, crises tónicas, crises clónicas, crises atónicas e mioclónicas (BERG e SCHEFFER, 2011; PAIS, 2012) O novo grupo de epilepsia, combinada entre focal e generalizada criado em 2017, surgiu como resposta aos casos de pacientes que apresentam ambos os tipos de convulsões (focais e generalizadas). Os exemplos mais

comuns são os do Síndrome de *Dravet* e Síndrome de *Lennox-Gastaut*. Por último, existe também a classificação em desconhecida, que é usada quando não existe evidência suficiente para classifica-la em nenhuma das categorias anteriores (SCHEFFER *et al.*, 2017).

O terceiro nível refere-se ao diagnóstico de **síndromes epiléticas**. Este assenta em diversas características, nomeadamente o tipo de convulsões, análise eletroencefalográfica e recurso a neuroimagem, que tendem a ocorrer concomitantemente. Por vezes, apresenta características dependentes da idade, como idade de aparecimento e remissão (quando aplicável), desencadeadores de convulsões, variação diurna e, por vezes, prognóstico. É importante salientar que a classificação em síndromes epiléticas não possui nenhuma relação com o diagnóstico em termos de etiologia e tem, por isso, uma diferente finalidade. Existem muitas síndromes, como a Epilepsia de Ausência Infantil e Síndrome West e *Dravet*, embora seja de notar que nunca houve uma classificação formal destas síndromes pela ILAE. A atual classificação incorpora a etiologia ao longo de cada nível do diagnóstico, dando ênfase à sua importância ao longo de todo o processo.

Assim sendo, quanto à **etiologia**, a epilepsia pode ser classificada como estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imunológica ou de causa desconhecida. Por exemplo, o Complexo de Esclerose Tuberosa (CET) é classificado etiologicamente como estrutural e genético. Por sua vez, a Deficiência de GLU é classificada como genética e metabólica (SCHEFFER *et al.*, 2017).

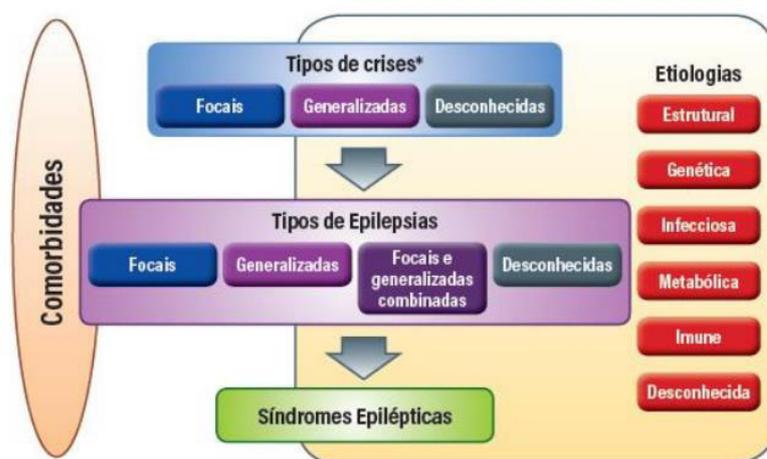


Figura 1: Atual Classificação da Epilepsia pela ILAE (YACUBIAN *et al.*, 2017).

Na maioria dos casos (70%), a causa subjacente ao desenvolvimento da epilepsia não é identificada. Quando a etiologia da epilepsia é conhecida, as causas mais comuns incluem trauma (9,3%), consumo de álcool (5,8%), neurodegeneração (4%) e infecção (2,2%). Nos casos de epileptogênese, as alterações que ocorrem a nível celular e molecular irão culminar em convulsões recorrentes. Tais alterações incluem neurodegeneração, neurogênese, *axonal sprouting*, lesões axoniais, ativação de células da glia, invasão de células inflamatórias periféricas, danos vasculares e angiogênese, mudanças na matriz extracelular e alterações na estrutura molecular dos componentes celulares, tais como nos ligandos e nos recetores dos canais iónicos. O período de latência entre o início de tais alterações e o aparecimento de convulsões pode levar meses ou até mesmo anos (STEFAN e THEODORE, 2012).

2. Mecanismo de ação dos fármacos anticonvulsivantes atualmente utilizados na terapêutica da epilepsia

Embora partilhando a propriedade comum de suprimir as convulsões, os FAE têm diferentes propriedades farmacológicas que são relevantes na escolha do melhor fármaco no momento da prescrição. Tais propriedades incluem as características farmacocinéticas, a propensão para possíveis interações com outros fármacos, efeitos adversos e toxicidade. A introdução de mais de 15 FAE desde 1980 (SHMIDT e SHACHTER, 2014) veio permitir aos médicos selecionar o melhor fármaco dentro de um maior leque de opções no controlo e prevenção de diferentes tipos de convulsões (PAIS, 2012). A vantagem dos novos fármacos assenta no facto de estes serem mais seguros que os de primeira geração (designados de clássicos), uma vez que provocam um menor número de interações farmacológicas, menos efeitos adversos que coloquem o doente em perigo de vida e ainda um menor impacto negativo nas funções cognitivas (ZHUO *et al.*, 2017). Os FAE mais recentes revelam ainda uma farmacocinética mais simples, interagindo menos com as enzimas hepáticas, necessitam de uma menor necessidade de monitorização sérica e apenas uma a duas tomas por dia. De um modo geral são melhor tolerados que os clássicos. Apesar de tudo, não existem diferenças significativas no que respeita a eficácia em relação aos FAE clássicos (WILFONG, 2016).

Os FAE são tipicamente agrupados pelo seu mecanismo de ação. No entanto, muitos deles não têm o seu modo de ação totalmente definido, sendo que outros apresentam múltiplos mecanismos. Um aumento do conhecimento acerca dos efeitos moleculares dos FAE já existentes, assim como o desenvolvimento de novos FAE com múltiplos mecanismos,

poderá permitir uma politerapia mais eficaz no futuro. Desta forma, são de seguida apresentados os principais mecanismos de ação dos FAE atualmente disponíveis na prática clínica.

- Bloqueadores de canais de Na⁺ dependentes de voltagem: é o mecanismo melhor conhecido e mais comum entre os FAE. A geração de um potencial de ação por um axónio implica a abertura de canais de Na⁺ dependentes de voltagem. Os canais de Na⁺ dependentes de voltagem podem encontrar-se em três estados: estado repouso (o canal não permite a passagem de Na⁺ para dentro da célula), estado ativo (o canal permite a passagem de Na⁺ para a célula) e estado inativo (o canal não permite a passagem de Na⁺ para a célula). Durante a geração de um potencial de ação, estes canais estão no estado ativo e permitem o influxo de Na⁺. Uma vez terminado o estímulo, uma percentagem destes canais passa ao estado de repouso (período refratário). Durante a estimulação constante, ou disparos rápidos, muitos destes canais encontram-se no estado inativo, tornando o axónio incapaz de propagar o potencial de ação. Os FAE bloqueadores de canais de Na⁺ dependentes de voltagem previnem o retorno dos canais ao estado ativo, estabilizando-os na forma inativa e diminuindo assim a atividade inter-neuronal (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Dentro deste grupo salienta-se a fenitoína (aprovada em 1938), carbamazepina (1964), lamotrigina (1990), oxcarbazepina (1990), zonisamida (2000), rufinamida (2004), lacosamida (2008) e acetato de eslicarbazepina (2009) (SHMIDT e SHACHTER, 2014).

- Inibidores das correntes de Ca²⁺: existem três tipos de canais de Ca²⁺ nos neurónios, distinguindo-se de acordo com a sua taxa de reativação e dependência de voltagem (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Como já foi referido anteriormente, o Ca²⁺ encontra-se envolvido nos terminais nervosos excitatórios, sendo que através da sua inibição irá ocorrer uma redução na propagação dos potenciais de ação. A etossuximida (1958) atua através da redução da condutibilidade de Ca²⁺, via inibição das correntes tipo T em neurónios talâmicos (SHMIDT e SHACHTER, 2014).

- Potenciadores da atividade GABA: o GABA é o principal neurotransmissor inibitório, encontrando-se amplamente distribuído pelo SNC. A transmissão gabaérgica é mediada pelos recetores GABA_A e GABA_B formados, respetivamente, por canais iónicos de Cl⁻ e K⁺ ativados pelo GABA. Quando estes recetores são ativados ocorre a hiperpolarização da célula excitável, dificultando deste modo a sua despolarização. Tal irá levar a uma diminuição da condução neuronal, provocando a inibição do SNC (SILVA, 2014). A transmissão gabaérgica pode ser potenciada através da ativação direta dos recetores GABA_A, pelo

bloqueio da captação neuronal e glial de GABA, através da inibição do metabolismo do GABA pela transaminase do GABA e pelo aumento da produção de GABA através do ácido glutâmico descarboxilase (GAD), isto porque a síntese de GABA é dependente de GAD, que requer a piridoxina como coenzima. Quem apresenta níveis deficientes de piridoxina, não apresenta a capacidade de sintetizar GABA normalmente e é mais propenso a ter convulsões (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Dentro deste grupo salientam-se os fármacos fenobarbital (1912), primidona (1954), diazepam (1963), clonazepam (1968), clobazam (1975) e vigabatrina (1989) (SHMIDT e SHACHTER, 2014).

- Antagonistas do GLU: o GLU é o neurotransmissor excitatório mais prevalente do SNC. Como já foi mencionado anteriormente, existem dois tipos de recetores de GLU: os recetores ionotrópicos [NMDA, cainato e o ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA)] que formam canais iónicos e que são ativados pela ligação ao GLU e os metabotrópicos que, indiretamente, ativam os canais iónicos através da cascata de sinalização da proteína G. Acredita-se que os recetores NMDA e AMPA desempenham um papel fundamental na geração e propagação de convulsões (GUIMARÃES *et al.*, 2006; SILVA, 2014). Atualmente existe apenas um antagonista de AMPA aprovado para o tratamento de convulsões, o recentemente introduzido no mercado, perampanel (2012), e dois fármacos anticonvulsivantes (felbamato e topiramato (1995)) que se pensa atuarem, em parte, através do antagonismo de NMDA. Os antagonistas dos recetores de tipo NMDA têm um interesse limitado em virtude dos efeitos adversos neuropsiquiátricos que produzem (psicose e alucinações) e por dificultarem o processo de aprendizagem e a capacidade de memória.

- Fármacos que atuam por vários mecanismos de ação: o valproato ou ácido valpróico (1967) parece suprimir a geração do potencial de ação, bloqueando os canais de Na⁺ dependentes de voltagem. No entanto, a interação é num local diferente do da carbamazepina e da fenitoína. O valproato aumenta as concentrações de GABA a nível cerebral em doses clinicamente relevantes, embora a base desse efeito seja ainda discutida. O valproato não parece ter quaisquer efeitos diretos no recetor GABA_A, mas a libertação de GABA pode ser aumentada por um efeito pré-sináptico do valproato nos recetores GABA_B. Além disso, o valproato pode também aumentar a síntese de GABA por indução da GAD. Por último, embora a sua ação seja mais fraca que a observada na etossuximida, o valproato atua contra as correntes de Ca²⁺ do tipo T. Já o mecanismo de ação do felbamato não é totalmente conhecido. Pensa-se que bloqueia o canal no recetor de aminoácidos excitatórios de NMDA e aumenta a atividade GABA em culturas neuronais do hipocampo de ratos. O topiramato bloqueia os canais de Na⁺ dependentes de voltagem, aumenta a atividade GABA,

nos recetores GABA_A num local não-benzodiazepínico e antagoniza o recetor de glutamato NMDA. Também inibe, de forma fraca, a anidrase carbónica no SNC (WILFONG, 2016). Por último, o levetiracetam (2000) apresenta capacidade de modular a glicoproteína 2A da vesícula sináptica (SV2A), atuando deste modo pré-sinápticamente, inibindo a libertação do GLU. O stiripentol (2002) pensa-se atuar nos recetores GABA, assim como bloqueador dos canais de Na⁺ (SHMIDT e SHACHTER, 2014).

- Fármacos que atuam por outros mecanismos de ação: a gabapentina (1993) liga-se à subunidade alfa-2 dos canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, inibindo a libertação de Ca²⁺ e atenuando a libertação de neurotransmissores por exocitose. A pregabalina (2004), quimicamente relacionada com a gabapentina, é um análogo do GABA e liga-se à subunidade alfa-2 pré-sináptica dos canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, resultando na redução da libertação de neurotransmissores como o GLU, a noradrenalina, a serotonina, a dopamina e a substância P. A ezogabina/retigabina (2011) pensa-se que exerça o seu efeito abrindo os canais de K⁺ KCNQ2/3, ativando a corrente M, que regula a excitabilidade neuronal e suprime a atividade epiléptica. Contudo, o seu fabricante anunciou a interrupção da sua comercialização em 2016, deixando de estar disponível no mercado a partir de junho de 2017. Em geral este é um fármaco bem tolerado, contudo apresenta efeitos adversos muito graves como anomalias na pigmentação da retina e perdas de visão (WILFONG, 2016).

3. Quais os possíveis novos alvos terapêuticos?

Os FAE atualmente aprovados para o tratamento da epilepsia atuam por diversos mecanismos, sugerindo que uma atividade anticonvulsivante aparentemente semelhante desencadeada por diferentes fármacos pode resultar através de diversos alvos. Neste sentido, tem sido muito debatido se o mecanismo de ação é realmente relevante para o tratamento da epilepsia. Acredita-se que o recente progresso na compreensão dos mecanismos envolvidos na ictogénese e epileptogénese permitirá, num futuro próximo, uma mudança em relação à abordagem tida na descoberta de novos FAE. As abordagens através de sistemas biológicos são uma forma promissora para a descoberta de novos alvos, pois recorrem às novas tecnologias de alto rendimento usadas para caracterizar um grande número de novas moléculas usando genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica e vias metabólicas. Os sistemas biológicos possibilitam ainda a identificação de vias clássicas a partir de inúmeras hipóteses concorrentes e assim auxiliar na identificação de possíveis alvos. A caracterização molecular de tecidos cerebrais em modelos animais e doentes com

epilepsia também é uma forma promissora para identificar novos alvos para fármacos anti-ictogénicos e anti-epileptogénicos. Pode ser ainda possível descobrir uma via comum de genes que induzam focos epiléticos em humanos. Tudo isto é apoiado pela recente identificação de várias vias promissoras e potenciais alvos terapêuticos (LÖSCHER *et al.*, 2013).

A ILAE redefiniu epilepsia refratária em 2010 como a persistente ocorrência de convulsões após duas tentativas de uso de FAE apropriadas e toleradas. O exato mecanismo subjacente à epilepsia refratária não é totalmente conhecido (CHOUCHI *et al.*, 2017; LÖSCHER *et al.*, 2013), no entanto existem 5 hipóteses para a tentar explicar: a hipótese dos transportadores, do alvo terapêutico, de *network*, da variação genética e da severidade intrínseca (LÖSCHER *et al.*, 2013; SCHMIDT e SCHACTHER, 2014). A hipótese dos transportadores é suportada pela sobrepressão de transportadores de efluxo ao nível da BHE (barreira hematoencefálica), reduzindo o acesso do fármaco ao cérebro. A hipótese do alvo sustenta-se no facto de ocorrerem, durante um tratamento prolongado, alterações nos órgãos-alvo do fármaco (receptores), diminuindo a sensibilidade para o FAE (CHOUCHI *et al.*, 2017; LÖSCHER *et al.*, 2013). A terceira hipótese propõe que as alterações das conexões inter-neuronais ou na estrutura do cérebro estão envolvidas na resistência aos FAE. A hipótese da variação genética assume que a resistência resulta de variações de genes que codificam as proteínas envolvidas na farmacocinética e farmacodinâmica da atividade dos FAE e, por último, a quinta hipótese, sugere que a própria severidade da doença em si leva à resistência. Pensa-se que a resistência dos FAE não é resultado de um único mecanismo, mas antes por uma união deles, já que as várias hipóteses parecem complementar-se mutuamente (LÖSCHER *et al.*, 2013).

Atualmente, novos fármacos com menos efeitos adversos e com uma melhor eficácia, não apenas anticonvulsivantes, são urgentemente necessários para doentes com epilepsia refratária (ARONICA *et al.*, 2017; SCHMIDT e SCHACTHER, 2014).

De seguida, serão apresentadas as principais descobertas no âmbito do tratamento da epilepsia, contudo não se encontram abrangidas descobertas não farmacológicas, cirúrgicas, estimulação cerebral ou terapias nutricionais.

3.1 Via mTOR

Até à data, a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) representa possivelmente o alvo mais promissor para a compreensão dos mecanismos subjacentes à epilepsia e, conseqüentemente, para o seu tratamento (MYERS e SCHEFFER, 2017). A mTOR, descoberta em 1994 (SADOWSKI *et al.*, 2015), regula um grande número de funções fisiológicas e, ao nível cerebral, está indubitavelmente envolvida na proliferação, crescimento e sobrevivência celular, na síntese de proteínas, morfologia neuronal e desenvolvimento cortical (CITRARO *et al.*, 2016; MYERS e SCHEFFER, 2017). Mais recentemente foi também referenciada como estando envolvida na fisiopatologia do processo da epileptogênese e tem sido, por isso, indicada como uma nova candidata para o tratamento da epilepsia (CITRARO *et al.*, 2016). A proteína mTOR é uma serina/trionina quinase com 289kDa e pertence à família das proteínas quinases, relacionadas com o fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), sendo que o seu domínio catalítico no C-terminal é fortemente homólogo ao domínio lipídico da PI3K (SADOWSKI *et al.*, 2015). Deste modo, disfunções na família PIK3 estão relacionadas com doenças oncológicas e imunodeficiências (JANUS *et al.*, 2005). A proteína mTOR associa-se a outras proteínas e forma um dos dois complexos multiproteicos: mTORC1 ou mTORC2 (MYERS e SCHEFFER, 2017; SADOWSKI *et al.*, 2015).

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a inibição da via mTOR é uma opção terapêutica bastante atrativa para o tratamento da epilepsia, uma vez que poderá modificar o processo de epileptogênese (SADOWSKI *et al.*, 2015). Isto porque, a excessiva atividade da via mTOR, consequência da perda de função dos genes que codificam para o *tuberous sclerosis* (TSC) 1 e 2, é associada ao desenvolvimento de epilepsia e malformações corticais (CITRARO *et al.*, 2016).

A desregulação positiva da mTOR tem estado envolvida no desenvolvimento de várias doenças que incluem Displasia Cortical Focal, CET (CITRARO *et al.*, 2016; MYERS e SCHEFFER, 2017), Ganglioglioma e Hemimegalencefalia (CITRARO *et al.*, 2016). No caso do CET, as mutações ocorrem em um dos dois genes: TSC1 (MYERS e SCHEFFER, 2017) (codifica para a proteína hamartin) (CITRARO *et al.*, 2016; LÖSCHER *et al.*, 2013) ou TSC2 (MYERS e SCHEFFER, 2017) (codifica a proteína tuberina), genes envolvidos na supressão de tumores (CITRARO *et al.*, 2016; LÖSCHER *et al.*, 2013). Esta é uma doença genética que provoca o aparecimento de tumores benignos em múltiplos órgãos, tais como rins, coração,

olhos, pulmões, pele e cérebro e onde a maioria dos doentes apresenta resistência a FAE (CITRARO *et al.*, 2016).

Uma vez ativado, o mTORC1 atua em três alvos moleculares diferentes: na fosforilação de S6K1 e 4E-BP1, proteínas envolvidas na modulação da tradução de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) e consequentemente síntese proteica (SHALM *et al.*, 2003), assim como numa proteína de interação da família das quinases de adesão focal: ULK1/Atg13/FIP200 (MYERS e SCHEFFER, 2017), um complexo que desempenha um papel fundamental na autofagia (GANLEY *et al.*, 2009). Como a ativação do complexo mTORC1 é dependente das concentrações de aminoácidos, a atividade enzimática é menor em situações de *stress* celular, como acontece em situações de privação de nutrientes. A inibição da atividade mTORC1 desencadeia autofagia e, inversamente, a formação de auto fagossomas diminui com a ativação do mTORC1 (Figura 2). A interrupção das vias mTOR pode prevenir a progressão da epilepsia com ou sem anomalias estruturais.

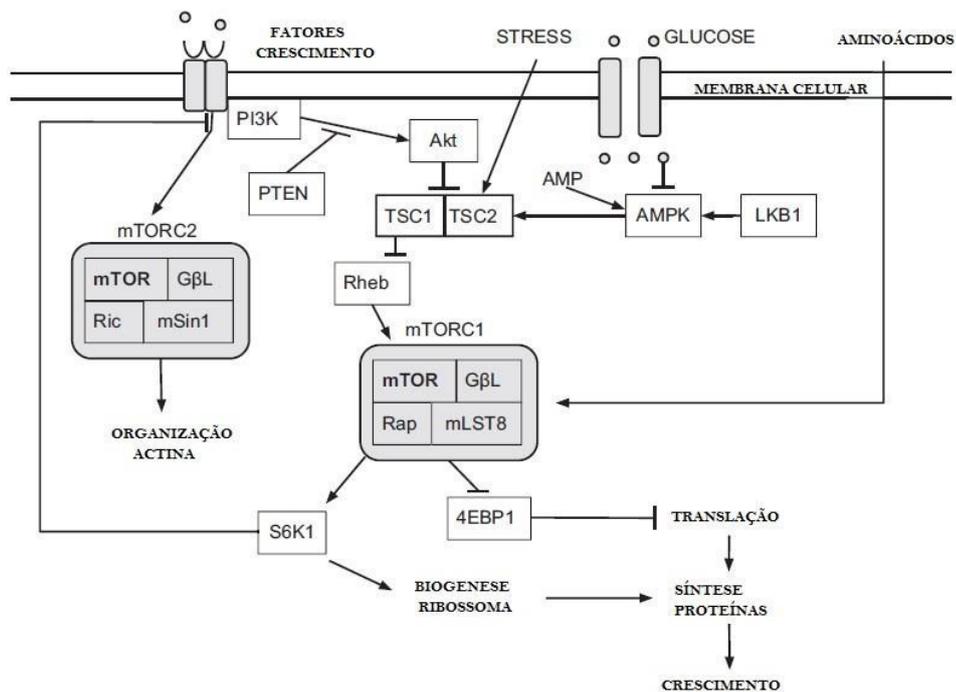


Figura 2: Mecanismos intracelulares desencadeados pela ativação de mTOR (adaptado de SADOWSKI *et al.*, 2015).

O domínio Dishevelled, Egl-10 e Pleckstrin contendo 5 proteínas (DEPDC5) é uma subunidade envolvida na ativação de proteínas do complexo GTPase Rags I (GATOR1). A perda de função de GATOR1 dificulta a inativação do mTOR1. Uma vez que não foi totalmente demonstrado que o complexo mTORC2 seja influenciado por GATOR1, este não tem sido estudado neste contexto. O complexo mTORC1 é constituído por 6 proteínas e foi descoberto no citoplasma e no núcleo das células. No entanto, na presença de elevadas concentrações de aminoácidos, este transloca-se para a membrana lisossomal e é ativado pelo RHEB (GTP-binding protein Rheb) (MYERS e SCHEFFER, 2017).

Existem vários fármacos que modulam a atividade do mTORC1. Esta é uma classe de fármacos promissora para o tratamento da epilepsia, pois apresentam atividade anti-epileptogénese, ao contrário dos medicamentos já existentes (MYERS e SCHEFFER, 2017). Diferentes estudos têm demonstrado que inibidores de mTOR tais como a rapamicina e os seus análogos diminuem o desenvolvimento de convulsões e previnem mecanismos associados à epileptogénese em diversos modelos animais. Em alguns casos foi também evidenciada atividade anticonvulsivante (CITRARO *et al.*, 2016).

Tudo iniciou quando se demonstrou que a rapamicina prevenia a epilepsia em ratos com CET. Este achado levou a um aumento significativo do interesse deste fármaco como potencial anti-epileptogénico. Atualmente o uso clínico da rapamicina na prevenção da epilepsia em doentes com CET está a ser avaliada por um consórcio em Alabama, Estados Unidos da América (LÖSCHER *et al.*, 2013). Embora os ensaios clínicos que usam a rapamicina e os seus análogos se foquem maioritariamente no CET, existe também evidência do seu benefício em doentes com Síndrome Pretzel. Os cinco pacientes nesse estudo tiveram uma redução das convulsões e uma melhoria na linguagem recetiva após um tratamento com rapamicina, sem quaisquer complicações. A rapamicina (também conhecida por sirolimus) é uma molécula produzido a partir de *Streptomyces hygroscopicus*, tendo sido inicialmente produzida devido às suas propriedades antifúngicas, sendo só mais tarde descoberta a sua atividade imunossupressora (MYERS e SCHEFFER, 2017; SADOWSKI *et al.*, 2015). A rapamicina e os seus análogos, everolimus, temsirolimu e deforolimus, apresentam diferentes estruturas químicas, no entanto todos inibem o mTOR. Estes fármacos formam um complexo, FKBI2, que se irá ligar a uma região mTOR do C-terminal conhecida por FKBI2-rapamicina (FRB). O domínio FRB existe somente na proteína mTOR, tornando a rapamicina altamente seletiva para a mTOR. Este fármaco liga-se ao FRB formando uma estrutura em *sandwich*. Tal ligação irá inibir principalmente o mTORC1. A atividade do mTORC2 também é comprometida, embora só em tratamentos a longo prazo (MYERS e

SCHEFFER, 2017). Outra explicação para a atividade da rapamicina e dos seus análogos é que estes atuam devido aos seus efeitos imunossupressores. Tal como é referido mais à frente, a inflamação parece ter um papel importante na epileptogênese, com ativação microglial, aumento dos marcadores inflamatórios (incluindo IL-1 β) e diminuição da atividade de CD47 e CD200, tudo observado em modelos animais. O aumento dos níveis de quimiocinas e citocinas inflamatórias no neocórtex e hipocampo parece ser revertido através do uso de rapamicina (MYERS e SCHEFFER, 2017).

O everolimus tem sido avaliado pela sua capacidade em reduzir a frequência de convulsões em doentes com CET e mostrou-se promissor em resultados preliminares (LÖSCHER *et al.*, 2013). Os efeitos anticonvulsivantes poderão ocorrer por inibição da formação e do crescimento de tuberosidades corticais, que se presume que sejam epileptogénicos. Tal foi comprovado através da análise de tuberosidades corticais de pacientes com CET, em que estes apresentavam uma maior atividade de mTOR em comparação com o tecido perituberal.

Ter como alvo direto o DEPDC5 no controlo da atividade de mTORC1 ainda não se encontra totalmente explorado, sendo que ainda não é totalmente compreendido se os fármacos até agora desenvolvidos apresentarão uma eficácia superior em relação aos inibidores já existentes de mTORC1. Espera-se que, através da modulação deste alvo terapêutico, se consiga uma inibição mais seletiva para o mTORC1, sendo esta uma distinção em relação aos medicamentos já existentes, pois estes inibem amplamente o mTORC1, independentemente do meio nutricional existente. Fármacos que potenciem a atividade de DEPDC5, quer diretamente quer através do antagonismo de GATOR2, deveriam aumentar significativamente a inativação de mTORC em situações de privação de aminoácidos. Este mecanismo resultaria, possivelmente, em menos efeitos clínicos, numa menor supressão imunológica e no aumento de autofagia. Consequentemente, tais fármacos seriam eficazes no tratamento da epilepsia associada à CET ou *Polyhydramnios megalencephaly symptomatic epilepsy*, tendo até menos efeitos secundários que os medicamentos já existentes. No entanto, a aplicabilidade dos inibidores de mTORC1 ainda só foi demonstrada no tratamento da epilepsia no contexto de síndromes genéticas específicas (MYERS e SCHEFFER, 2017).

Existem fortes evidências de que os inibidores de mTOR poderão prevenir o desenvolvimento da epilepsia, especialmente em síndromes genéticas. No entanto, ainda existem muitas questões que precisam de ser respondidas, tais como se é possível tratar a epilepsia com inibidores de mTOR da mesma forma que se usam FAE ou se existem

interações entre os FAE e os inibidores mTOR. Mais estudos necessitam de ser realizados em populações sem CET. Apesar destas limitações, a via mTOR abre novas perspectivas para o tratamento da epilepsia no futuro (SADOWSKI *et al.*, 2015).

3.2 Via inflamatória

Ao longo da última década, tem crescido o número de evidências clínicas que indicam que os mediadores inflamatórios libertados, tanto por células cerebrais como por células do sistema imunitário periférico, estão envolvidos na origem e propagação das crises epiléticas assim como no processo de epileptogénese (Figura 3) (ARONICA *et al.*, 2017; LÖSCHER *et al.*, 2013; VEZZANI *et al.*, 2013). Dados clínicos, particularmente em crianças, indicam que tratamentos com corticosteroides e outros anti-inflamatórios desencadeiam atividade anticonvulsivante em algumas síndromes epiléticas farmacorresistentes, evidenciando assim que a inflamação tem um papel importante na epilepsia humana (LÖSCHER *et al.*, 2013). No entanto, devido aos efeitos adversos resultantes da toma de corticosteroides a longo prazo, foi descartada esta hipótese (ARONICA *et al.*, 2017). Outra certeza vem do fato de que as convulsões febris são acompanhadas de um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (LÖSCHER *et al.*, 2013). São vários os alvos estudados dentro da via inflamatória, pelo que serão somente mencionados alguns exemplos.

A ativação do **recetor tipo I da interleucina 1 IL-1 (IL-1 recetor I)** e do **recetor Toll-like 4 (TLR4)**, pelos ligandos **IL-1 β** (interleucina 1 β) e **HMGB1** (*high mobility group box 1 protein*), respetivamente, são um ponto fundamental no processo neuro-inflamatório que ocorre como resposta às convulsões ou após crises epiléticas. Deste modo, o seu bloqueio, ou inativação genética, resulta num potente efeito anticonvulsivo. Uma vez que ambas as vias são ativadas durante o processo inflamatório, é necessária uma combinação farmacológica para a sua eficaz inativação (ARONICA *et al.*, 2017). Um elemento chave a este respeito é a IL-1 β que é produzida pela glia (microglia e astrócitos), por células endoteliais da BHE e leucócitos, contribuindo para alterações na BHE, incluindo lesões neuronais bem como hiperexcitabilidade dos neurónios durante a epileptogénese. A indução da enzima de conversão de IL-1 β (também conhecida por caspase 1) e a ativação do IL-1 recetor I ocorrem tanto na epilepsia humana como contribuem para as crises epiléticas induzidas experimentalmente.

A inibição da biossíntese de IL-1 pelo inibidor seletivo VX-765 permitiu reduzir as crises epiléticas e a atividade epilética crônica farmacorresistente em ratos. Um estudo realizado em doentes com convulsões de início focal refratário sugeriu uma possível eficácia clínica de VX-765, o que desencadeou um estudo duplamente cego em pacientes resistentes a FAE com convulsões de início focal. Ensaios realizados em modelos animais, com o antagonista do recetor de IL-1 (humanamente recombinado), Anakinra (Kineret; Amgen), aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, rapidamente parou as convulsões, prevenindo a sua recorrência e resolveu as recidivas associadas à rutura da BHE. A combinação de VX-765 e Anakinra está atualmente a ser avaliadas para efeitos anti-epileptogénicos e anti-ictogénicos.

Relativamente ao recetor TLR4, um recetor chave da imunidade inata, trata-se de uma proteína transmembranar expressa por células imunocompetentes, partilhando domínios citoplasmáticos comuns com a família IL-1R. A ativação da sinalização IL-1R-TLR em neurónios e na glia pensa-se ser fundamental para iniciar a resposta inflamatória do cérebro após as crises epiléticas. Os antagonistas de TLR4 diminuem a frequência e o número de convulsões, assim como as recidivas de convulsões agudas e crónicas em roedores. Além disso, foi sugerido que os mecanismos de adesão leucócito-endotélio apresentam um papel na epilepsia, assim como as integrinas leucocitárias como o antigénio 4 tardio podem também constituir novos alvos para fármacos. O antagonista da molécula de adesão, natalizumab, será um composto de interesse a este respeito. O natalizumab liga-se ao antigénio 4 tardio que é expresso na superfície das células imunes e inibe a transmigração dependente do antigénio em células imunes circulantes através do endotélio vascular para o cérebro (LÖSCHER *et al.*, 2013).

A sinalização de IL-1R/TLR4 também tem sido testada através de intervenção epigenética, nomeadamente através de miRNA (ácido ribonucleico micro). A biologia molecular insurgiu-se após a descoberta destas moléculas que apresentam a capacidade de regular a expressão génica. Vários miRNA foram descobertos no cérebro humano, apresentando várias funções numa ampla gama de processos biológicos, incluindo a inflamação. Neste alvo em concreto, há uma modulação positiva de vários miRNA nomeadamente miR146a, miR21 e miR155 ao longo da epileptogénese (ARONICA *et al.*, 2017). Uma vez que os miRNA são importantes reguladores da expressão génica não se torna surpreendente que tenha crescido o interesse do seu uso para novas terapêuticas. No entanto, devido há falta de detalhe que existe em relação às vias moleculares da epilepsia, não existem alvos específicos em que os miRNA possam atuar, pelo que novos alvos ainda precisam de ser descobertos (LIU *et al.*, 2013).

Outro alvo potencialmente interessante será a enzima **ciclooxigenase-2 (COX-2)**. Esta catalisa a produção de prostaglandinas, sendo fortemente induzida após crises epiléticas, contribuindo, deste modo, para o processo inflamatório que ocorre no cérebro, assim como nas suas consequências a longo prazo. O uso de inibidores seletivos da COX-2 tem sido considerado como uma nova estratégia terapêutica anti-epileptogênese ou modificadora da progressão da doença após crises causadas por traumatismo craniano, isquemia cerebral ou SE. Vários foram os estudos realizados para provar esta ideia. O inibidor da COX-2, celecoxib, foi usado após a indução de SE, em ratos, tendo prevenido danos cerebrais no hipocampo e reduzindo a incidência de convulsões, indicando um efeito anti-epileptogênico ou modificador da doença neste modelo animal. Contudo, um outro estudo, usando o inibidor SC58236, em tratamentos prolongados, não demonstrou ter qualquer efeito anti-epileptogênico, modificador da doença ou neuroprotetor, após a indução elétrica de SE. Estudos similares foram realizados, desta vez com o inibidor parecoxib, um pró-fármaco altamente seletivo para a COX-2. Foi concluído que, tratamentos profiláticos usando parecoxib previnem o aumento de prostaglandinas PGE₂, induzidas por SE e reduzem os danos cerebrais no hipocampo e no córtex piriforme. No entanto, a incidência, frequência e duração das convulsões espontâneas que se desenvolveram após SE, ou as alterações comportamentais e cognitivas associadas à epilepsia, não foram afetadas pelo parecoxib. Uma vez que, apenas a gravidade das convulsões espontâneas foi atenuada, é possível inferir que este pró-fármaco terá um efeito modificador da doença. Mais recentemente foi realizado um estudo com etoricoxib. Após um tratamento de 17 semanas foi possível perceber que, este inibidor da COX-2, permite uma redução de cerca de 40% no desenvolvimento de convulsões de ausência em ratos WAG/Rij. Esta última descoberta poderá indicar que a COX-2 terá um papel mais evidente na epileptogênese associada a crises generalizadas do que na epilepsia no lobo temporal ou, mais provavelmente, que os modelos de epilepsia pós-SE são mais graves, não permitindo demonstrar, deste modo, os efeitos antiepiléticos dos inibidores da COX-2 nesses casos (ARONICA *et al.*, 2017).

Todos estes resultados vieram confirmar que a COX-2 contribui para o desenvolvimento de lesões neuronais após SE. Contudo, a inibição da COX-2 aparenta não ser suficiente para ser considerada uma estratégia terapêutica efetiva. Dada a complexidade do processo inflamatório, torna-se provável que uma estratégia terapêutica com vários alvos, através do uso de múltiplos fármacos, seja mais eficiente no controlo da cascata inflamatória. Uma prova disso foi o estudo realizado por Kwon e os seus colaboradores. Estes estudaram a combinação de múltiplos fármacos anti-inflamatórios, nomeadamente IL-1ra (inibidor da

interleucina-1), CAY 10404 (inibidor da COX-2) e minociclina (antagonista da ativação da caspase-1) em ratos com 2 a 3 semanas e mostraram que nenhum destes fármacos afetou a epilepsia, quando administrado sozinho (KWON *et al.*, 2013). Já o bloqueio do recetor IL-1RI, através do uso de concomitante de Anakinra e inibidores da COX-2, levou a uma redução considerável no desenvolvimento de convulsões recorrentes. Contudo, este tratamento foi iniciado pouco antes da indução do SE, pelo que não está claro se os efeitos terapêuticos se deveram ao início da modificação das crises ou se devido a um efeito anti-epileptogénico (ARONICA *et al.*, 2017).

O papel da inflamação na epilepsia encontra-se também ligado à BHE. A disfunção na BHE é comum nas lesões cerebrais epiléticas, independentemente da sua etiologia. A lesão na microvasculatura da BHE, durante as crises epiléticas, leva ao aumento da libertação da albumina sérica no microambiente do córtex cerebral que, por sua vez, ativa a cascata de sinalização mediada pelo **recetor do fator de crescimento transformante (TGFβR)** em astrócitos, causando inflamação local. A disfunção dos astrócitos resulta numa perda da homeostasia do ambiente extracelular cerebral, o que aumenta a excitabilidade neuronal. O bloqueio da sinalização do TGFβ e dos padrões de transcrição associados à glia ativada impedem o desenvolvimento da atividade epileptiforme, o que indica que o TGFβ representa um potencial alvo de interesse para o tratamento da epilepsia, tendo este a capacidade de interferir com a epileptogénese. Um composto particularmente interessante que bloqueia o sinal de TGFβ é o losartan (bloqueador do recetor tipo I da angiotensina II), podendo constituir um fármaco de interesse para estudos futuros (LÖSCHER *et al.*, 2013).

Por último, dentro da via inflamatória, encontram-se ainda as **quimiocinas**. Estas moléculas inflamatórias representam um papel fundamental na migração de leucócitos através da BHE, durante a neuroinflamação e outros processos neuropatológicos. Quando interagem com a superfície endotelial, algumas quimiocinas iniciam a agregação de integrinas e conduzem os leucócitos do lúmen vascular até ao local de ação. Uma vez dentro do cérebro, os leucócitos, juntamente com a microglia e os astrócitos, contribuem para a ativação das células endoteliais e secreção de outras quimiocinas (ARONICA *et al.*, 2017). As quimiocinas dividem-se em quatro subfamílias: CXC, CC, CX3 e XC, de acordo com a presença e o número de aminoácidos entre os resíduos de cisteína no N-terminal (MÉLIK-PARSADANIANTZ e ROSTÈNE, 2008). A quimiocina CCL2 encontra-se em elevados níveis no tecido cerebral em doentes com epilepsia farmacorresistente. Um estudo conseguiu demonstrar que a CCL2 e o seu recetor apresentam um papel importante no controlo das convulsões. Ratos com convulsões espontâneas e com neuropatologia semelhante à epilepsia

do lobo temporal, foram administrados com um lipopolissacarídeo, de forma a recriar um processo inflamatório periférico. Após as injeções, verificou-se um aumento da frequência das convulsões, assim como de algumas proteínas inflamatórias, CCL2 inclusive. Para testar o papel da quimiocina CCL2 na exacerbação das convulsões, foi administrado um antagonista da transcrição da CCL2, bindarit, e noutros casos um antagonista seletivo do recetor CCL2, o RSI02895. Verificou-se que, após as administrações, ocorreu interferência na sinalização da CCL2, havendo uma diminuição na gravidade das convulsões. A administração intracerebral de anticorpos anti-CCL2 também provocou o mesmo efeito. Estes resultados permitem inferir que a CCL2 é um mediador chave, que liga a inflamação periférica com a hiperexcitabilidade neuronal (ARONICA *et al.*, 2017).

Pensa-se que as citocinas e as quimiocinas poderão, também, influenciar a função do recetor GABA_A (ARONICA *et al.*, 2017), sendo este um modulador bastante importante nas sinapses, como já foi referido anteriormente.

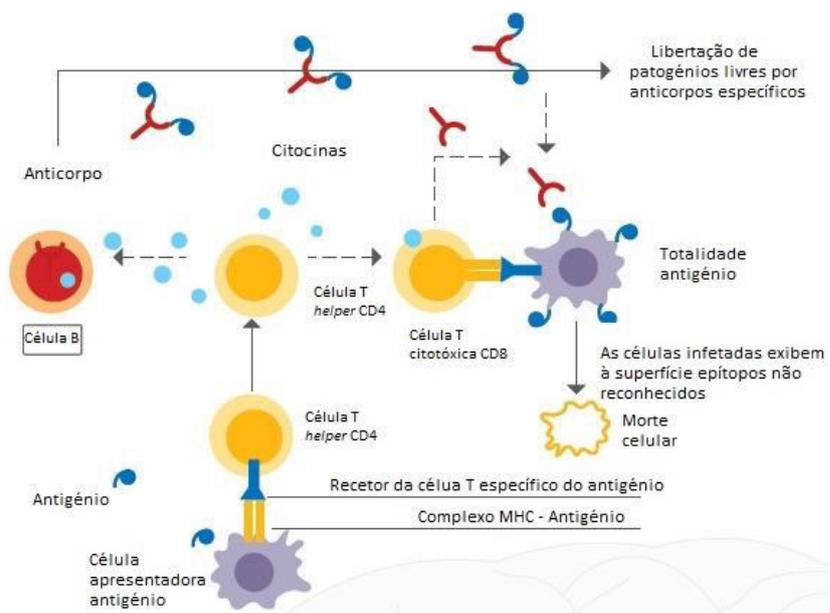


Figura 3: Via inflamatória (adaptado de SCHMIDT e SCHACTER, 2014).

3.3 Co-transportadores de Cl⁻

A alteração entre a inibição e excitação no SNC, mediada pelo GABA, mostrou-se estar relacionada com alterações na concentração intracelular de Cl⁻, devido a modificações na expressão dos co-transportadores **KCC2**, (também conhecido por SLC12A5) e **NKCC1** (também denominado por SLC12A2). Nos recém-nascidos, a expressão aumentada do transportador NKCC1 e a expressão diminuída do transportador KCC2 estão associadas à

transmissão inibitória mediada pelo recetor GABA_A, o que se pensa estar na base dos bebés apresentarem crises epiléticas resistentes a FAE potenciadores do GABA, como por exemplo o fenobarbital e o diazepam.

Observou-se no modelo animal de rato que as convulsões podem ser bloqueadas através do inibidor do transportador NKCC1, bumetanida (LÖSCHER *et al.*, 2013). Além disso, num outro estudo, onde foram induzidas convulsões febris a ratos com 11 dias de vida, e, tendo sido posteriormente tratado com bumetanida, percebeu-se que, após a indução das convulsões, houve uma quebra no desenvolvimento da epilepsia em si, o que demonstra que a bumetanida poderá ter um efeito anti-epileptogénico. Foi ainda demonstrado que, juntamente com o fenobarbital, a combinação de fármacos apresenta a capacidade de alterar o desenvolvimento da doença em ratos adultos com epilepsia. Importa realçar que já começaram a ser realizados estudos com doentes epiléticos farmacorresistentes, a quem lhes foi administrada bumetanida.

No entanto existem limitações. O seu elevado efeito diurético condiciona a sua administração crónica, podendo conduzir a hipocaliemia que, por sua vez, pode provocar convulsões. Adicionalmente, a bumetanida é uma molécula altamente ionizada a pH fisiológico, penetrando muito dificilmente na BHE. Todas estas questões podem ser contornadas recorrendo-se à criação de derivados desta molécula, que visem especificamente o cérebro. Novos derivados da bumetanida, com diminuição da ação diurética, mas com aumento da eficácia antiepilética estão a ser atualmente desenvolvidos (LÖSCHER *et al.*, 2013).

3.4 Vias genéticas

O conhecimento acerca da epilepsia cresceu rapidamente através da expansão de descobertas genéticas e das novas tecnologias (EL ACHKAR *et al.*, 2015). São vários os estudos realizados no âmbito da genética de forma a ganhar-se um maior conhecimento acerca da epilepsia e, subjacentemente, ao tratamento desta. Vários genes têm sido identificados em diversos tipos de epilepsia genéticas, estando alguns apresentados na Figura 4.

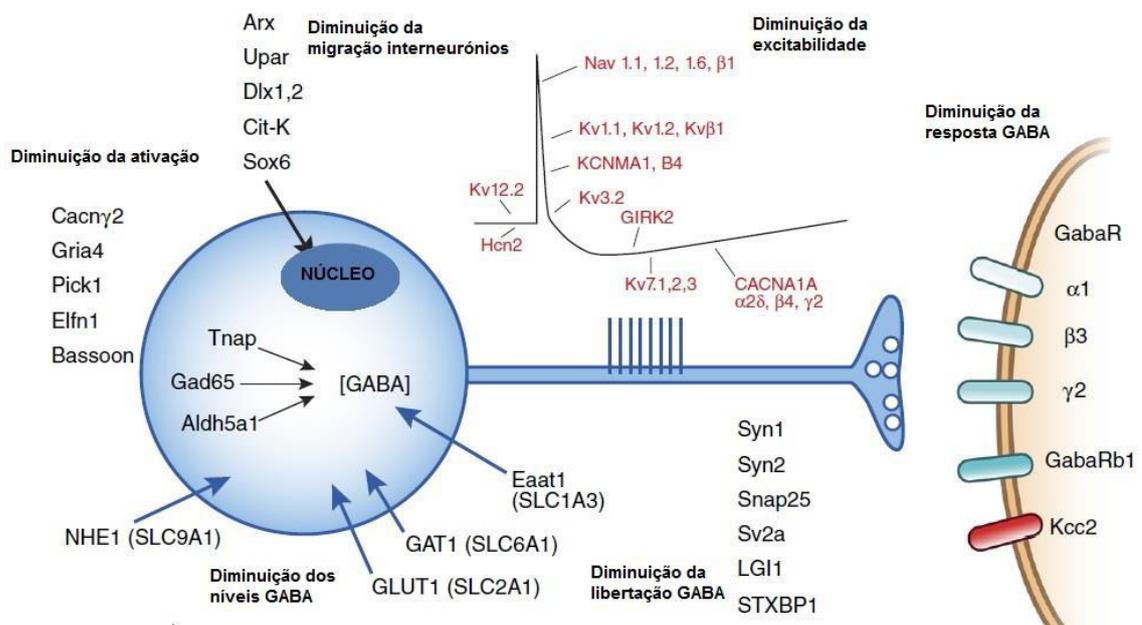


Figura 4: Alguns dos genes reportados como envolvidos na epilepsia (adaptado de NOEBELS, 2015).

Uma vez que a epilepsia refratária representa a maior problemática em relação ao tratamento da epilepsia face ao facto de 1/3 dos doentes desenvolverem farmacorresistência, os investigadores têm-se concentrado no perfil genético de forma a encontrarem um tratamento mais eficaz.

A biodisponibilidade e a resposta à medicação na epilepsia são principalmente influenciadas pela superfamília de **transportadores ATP-binding cassette (ABC)**. As subfamílias ABCB1 e ABCC2 também conhecidas como proteína de resistência a múltiplos fármacos (MDR) do tipo 1 (MDR1) e 2 (MDR2), estão localizadas na membrana apical das células endoteliais da BHE, sendo os genes mais estudados no que respeita à farmacorresistência de FAE (CHOUCHI *et al.*, 2017).

A P-glicoproteína (P-gp, também conhecida por MDRI) (LÖSCHER *et al.*, 2013) foi a primeira proteína ABC humana descoberta. O gene que a codifica, ABCB1, afeta uma ampla gama de distribuição de fármacos em vários alvos. O polimorfismo C3435T é o polimorfismo mais investigado, tratando-se do polimorfismo de nucleótido único (SNP) no exão 26. Este tem sido associado às diferentes expressões da P-gp. Já o polimorfismo G1249A é um dos polimorfismos mais comuns no gene ABCC2 (SNP no exão 10). A sobreexpressão da proteína transportadora ABCC2 reduz os níveis de FAE no cérebro, nomeadamente carbamazepina e oxcarbazepina, levando a que ocorra resistência ao tratamento. Uma associação genotípica entre este polimorfismo e a capacidade de responder aos FAE foi sugerida numa população asiática, no entanto outros estudos revelaram resultados contraditórios e não encontraram qualquer associação.

Como já foi referido anteriormente, alguns FAE têm como efeito farmacológico o bloqueio dos canais de Na⁺ dependentes de voltagem, o que levou a que investigadores procurassem uma possível relação entre a epilepsia refratária e os polimorfismos existentes no gene deste canal iónico, como é o caso do **gene SCNIA**. Este é o gene mais estudado na epilepsia, tendo sido apresentados polimorfismos que alteram a proporção de proteínas NaV1.1-5N (exão 5) e NaV1.1-5A (exão 5A) (canais de sódio voltagem dependentes) no cérebro humano. Um estudo indicou uma associação genotípica do polimorfismo *SCNIA IVS5-91G> A* com a resposta farmacológica da carbamazepina e oxcarbazepina, sendo que outro estudo mostrou o seu papel na resposta farmacológica da carbamazepina via efeito sobre os interneurónios corticais gabaérgicos. No entanto, outros estudos foram incapazes de replicar esta associação.

No geral, mesmo os polimorfismos mais conhecidos que podem explicar os mecanismos subjacentes à epilepsia farmacorresistente, mostraram resultados contraditórios e inclusivos. No futuro, o *screening* do gene ABCB1 para este polimorfismo poderá vir a ser útil para ajudar a determinar a melhor terapêutica para cada doente, uma vez que ainda existe pouca informação sobre o tema (CHOUCHI *et al.*, 2017).

3.5 Vitamina D3

A medição do colesterol no sangue e a hemoglobina A1c são parâmetros usados para avaliar o risco de desenvolvimento da doença coronária e para regular os parâmetros do metabolismo da glicose em doentes diabéticos, respetivamente. Da mesma forma, vários biomarcadores derivados de proteínas e metabolitos derivados do sangue foram propostos

para avaliar doenças neurodegenerativas, tendo sido proposto o 25-hidroxi vitamina D3, o precursor da vitamina D3 ativa (1,25-dihidroxicolecalciferol) (HEISCHMANN *et al.*, 2016).

A vitamina D3 (colecalfiferol) é uma hormona esteroide lipossolúvel, sendo adquirida através de fontes dietéticas ou através da exposição da pele à luz ultravioleta, sendo esta última a fonte principal. A vitamina D3 tem um papel importante para o metabolismo do cálcio, saúde óssea, função cardíaca e manutenção da pressão arterial, entre outros benefícios. A deficiência de vitamina D3 está associada a problemas de saúde e até mesmo à mortalidade.

Devido à variedade de benefícios que apresenta, têm crescido evidências científicas em relação à vitamina D3 ao longo das últimas décadas. O seu papel tem sido explorado em doenças como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esquizofrenia, Transtornos Afetivos, Declínio Cognitivo e Epilepsia. Também foi demonstrado que a vitamina D3 está envolvida na neuroprotecção, proliferação e diferenciação de células cerebrais. O seu papel neurológico é suportado pela presença de recetores e enzimas específicas nos neurónios e células gliais em todo o cérebro, na medula espinhal e no sistema nervoso periférico. Devido a todas estas características, a vitamina D3 têm gerado diversas investigações, de modo a perceber a sua atividade anticonvulsiva. Os mecanismos propostos podem ser divididos em genómicos e não- genómicos.

Os **mecanismos genómicos** são baseados na capacidade da vitamina D3 regular a expressão de genes. Tal processo é mediado por um recetor nuclear da vitamina D3 (VDR), que não é mais do que um fator de transcrição específico do ligando, que é ativado pela vitamina D3 e que, subsequentemente, altera a expressão do gene. Através deste mecanismo, há uma redução da expressão de determinadas citocinas pró-convulsivas, tais como IL-1 β e TNF-alfa, que aumentam a suscetibilidade para que ocorram convulsões. A citocina IL-1 β está envolvida na via que resulta na fosforilação da subunidade NR2B do recetor NMDA, o que leva a um aumento do influxo Ca²⁺ nos neurónios, estabilização do recetor na membrana, hiperexcitabilidade, culminando em convulsão. Pensa-se que a citocina IL-1 β também poderá desencadear hiperexcitabilidade através do aumento da libertação de GLU e diminuição da sua recaptção. Adicionalmente, IL-1 β diminui o fluxo de Cl⁻ gabaérgico. Já a citocina TNF-alfa tem um efeito pró-convulsivo, porque atua tanto no recrutamento de recetores AMPA para a membrana neuronal como na endocitose de GABA_A da membrana. Isto resulta num aumento do número de sinapses excitatórias e numa diminuição do sinal inibitório. Dá-se, assim, um aumento da atividade convulsiva. Através do

VDR, a vitamina D3 consegue aumentar a expressão de fatores de crescimento anticonvulsivantes GDNF e NT3. O NT3 atua através da desregulação dos recetores TrkA e TrkC, sendo que o mecanismo GDNF ainda não é conhecido. O VDR promove também a expressão de proteínas de ligação ao Ca^{2+} – parvalbumina e calbindinas – que inibem crises epiléticas.

Por outro lado, existem os **mecanismos não-genómicos**. A vitamina D3 apresenta a capacidade de aumentar a absorção de Ca^{2+} , a partir do intestino, alterando deste modo as concentrações de Ca^{2+} no plasma e no cérebro. Isto leva a uma diminuição da excitabilidade neuronal, prevenindo as convulsões. No entanto, os trabalhos reportados na literatura sugerem que o efeito anticonvulsivante atribuído à vitamina D3 não se deve à alteração das concentrações de Ca^{2+} , mas sim à capacidade que esta tem em ajustar as correntes de Ca^{2+} e Cl^- através das membranas neuronais. A vitamina D3 inicia as vias de transdução de sinal não genómico, que alteram a condutância de canais de Ca^{2+} do tipo L e canais de Cl^- , afetando assim a excitabilidade neuronal e a suscetibilidade ao nível do limiar. Evidências mais recentes sugerem que as vias não genómicas da vitamina D3 são mediadas pela mesma proteína que as vias genómicas (VDR) atuando, no entanto, em domínios diferentes.

Os doentes com epilepsia apresentam normalmente níveis deficitários de vitamina D3, assim como uma densidade óssea baixa e um maior risco de ter osteoporose. Além disso, certos FAE, tais como a carbamazepina e a fenitoína, são conhecidos por diminuírem os níveis de vitamina D3, uma vez que aumentam a sua depuração metabólica e a sua conversão em formas inativas. Neste sentido, é expectável que a administração da vitamina D3 seja benéfica nestes doentes em concreto.

Contudo, existem poucos dados clínicos sobre o efeito que a vitamina D3 tem sobre as convulsões. Christiansen e os seus colaboradores realizaram, em 1974, um estudo piloto, num total de 12 semanas (4 primeiras semanas de observação) com 23 participantes com epilepsia. Esse grupo foi dividido em grupo A (n=9), que recebeu primeiramente 4,000 UI/dia (5^a-8^a semana) e posteriormente 16,000 UI/dia (9^a-12^a semana) de vitamina D3 e em grupo B (n=14), que recebeu um placebo da 5^a à 8^a semana e depois passou a receber 8,000 UI/dia. Durante o primeiro período de tratamento, o grupo A teve uma redução das convulsões na ordem dos 32% e o grupo B na ordem dos 8%. Já em relação ao segundo período de tratamento, tanto o grupo A como o grupo B apresentou uma redução de convulsões de cerca de 29%. Em ambos os grupos, a dose máxima de vitamina D3 foi associada à redução da frequência de crises epiléticas em 33% em relação à frequência média

(em doentes pouco controlados), levando os autores a concluir que tal redução é independente das concentrações de Ca^{2+} e magnésio.

Quarenta anos mais tarde, foi realizado um estudo clínico com 13 participantes com resistências a FAE: 12 dos participantes apresentavam níveis baixos de vitamina D3 (<30ng/ml), sendo que desses, 8 apresentavam níveis deficitários (<12ng/ml). O tratamento consistiu na suplementação de vitamina D3 com o objetivo de normalizar os seus valores. Dos 12 participantes com níveis deficitários, receberam uma dose oral de 40,000-200,000 UI e a dose de manutenção foi de 2,000-2,600 UI/dia. O 13º participante (saudável) recebeu somente a dose de manutenção. Os níveis de vitamina D3 foram novamente verificados 3 meses após o início do tratamento, de modo a verificar a sua eficácia e segurança. O suplemente foi considerado seguro e permitiu subir os valores de 11,8ng/ml (linha de base) para 38,0ng/ml. Este aumento foi significativo e, todos os participantes após o tratamento apresentavam valores próximos do intervalo normal. Em relação ao número de convulsões, foi tido em conta o seu número 90 dias antes e 90 dias após o início do tratamento. A redução do número de convulsões foi, em média, de 40%, sendo este um número significativo. Deste modo, a evidência clínica sugere que existe um efeito terapêutico da vitamina D3 na epilepsia humana, havendo, no entanto, uma necessidade de realizar mais ensaios (PENDO e DEGIORGIO, 2016).

Apesar do conhecimento considerável sobre as mudanças metabólicas, mitocondriais e de *redox* que surgem no cérebro após crises epiléticas, ainda é desconhecido o mecanismo que leva à indução da epilepsia crónica. As alterações foram descritas, mas são mal compreendidas. Os biomarcadores e o conhecimento das alterações de via podem oferecer possibilidades de diagnóstico precoce e específico. Isso poderia ajudar ao desenvolvimento de terapias modificadoras de doenças e, eventualmente, ajudar a prevenir o desenvolvimento de epilepsia crónica após um insulto instigador (HEISCHMANN *et al.*, 2016).

4. Conclusão

Após a conclusão da monografia realizada pudemos verificar, com base na pesquisa efetuada, que existe um número significativo de estudos desenvolvidos de modo a encontrar e a perceber possíveis novos alvos terapêuticos para o tratamento da epilepsia. Uma vez que a maioria do tratamento para a epilepsia é profilático, e por isso crônico, muitos doentes acabam por manifestar efeitos adversos não toleráveis ou por desenvolver fenómenos de farmacorresistência. Mesmo quando os doentes respondem ao tratamento farmacológico, estes somente apresentam um controlo na geração e propagação de convulsões, não evidenciando prevenção ou diminuição do desenvolvimento da doença em si.

Tendo em conta o supracitado, o objetivo do trabalho era dar a conhecer as novidades na terapêutica farmacológica da epilepsia e de que modo estas poderão influenciar futuramente. São vários os esforços realizados pela comunidade científica de forma a combater a lacuna existente nos tratamentos atualmente disponíveis. Assim sendo, tendo em conta os inúmeros estudos encontrados, somente alguns exemplos foram selecionados e apresentados na monografia, nomeadamente: a via mTOR, a via inflamatória, os co-transportadores de Cl⁻, as vias genéticas e a vitamina D3. É de notar, no entanto, que esta é uma amostra pouco significativa das estratégias atualmente estudadas, tratando-se assim, de uma limitação do trabalho apresentado. Até à data, a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) representa possivelmente o alvo mais promissor para a compreensão dos mecanismos subjacentes à epilepsia e, conseqüentemente, para o seu tratamento. Mais recentemente foi referenciada como estando envolvida na fisiopatologia do processo da epileptogénese e tem sido, por isso, indicada como uma nova candidata para o tratamento da epilepsia. Contudo é importante referir que, nenhum alvo terapêutico parece ser suficientemente eficaz caso atue sozinho. É necessário recorrer a múltiplos níveis e a várias células alvo, através de combinações farmacológicas ou de tratamentos complementares.

Tendo em conta o conhecimento atual e a imperativa necessidade de dar resposta aos casos de epilepsia refratária, e de forma a prevenir o desenvolvimento da doença em si, novas alternativas precisam de ser descobertas, não interessando qual a via usada. É necessário unir esforços e, acima de tudo, conhecimento por parte de todos os investigadores, de forma a compreender-se de uma forma mais clara quais os mecanismos implicados nesta doença neurológica e proporcionar a oportunidade para a descoberta e desenvolvimento de fármacos anti-ictogénese e anti-epileptogénese mais eficazes. Fica a certeza que este é um tema que terá novidades em breve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMIJO, J.A.; SHUSTHARIAN, M.; VALDIZAN, E.M.; CUADRADO, A.; DE LAS CUEVAS, I.; ADÍN, J. – **Ion channels and epilepsy**. *Curr Pharm Des*, 11 (15) (2005) 1975-2003.
- ARONICA, E.; BAUER, S.; BOZZI, Y.; CALEO, M.; DINGLEDINE, R.; GORTER, J.A.; HENSHALL, D.C.; KAUFER, D.; KOH, S.; LÖSCHER, W.; LOUBOUTIN, J.P.; MISHTO, M.; NORWOOD, B.A.; PALMA, E.; POULTER, M.O.; TERRONE, G.; VEZZANI, A.; KAMINSKI, R.M. – **Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models**. *Epilepsia*, 58 (2017) 27-38.
- BERG, A.T.; SCHEFFER, I.E. – **New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century**. *Epilepsia*, 52 (6) (2011) 1058-1062.
- CITRARO, R.; LEO, A.; CONSTANTINI, A.; RUSSO, E.; SARRO, G. – **mTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis**. *Pharmacological Research*, 107 (2016) 333-343.
- CHOUCHE, M.; KAABACHI, W.; KLAA, H.; TIZAOUI, K.; TURKI, I.B.; HILA, L. – **Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis**, *BMC NeuroL*, 17 (1) (2017) 32.
- EL ACHKAR, C.M.; OLSON, H.E.; PODURI, A.; PEARL, P.L. – **The Genetics of the Epilepsies**. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 15 (2015) 1-15.
- FISHER, R.S.; VAN EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. – **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)**. *Epilepsia*, 46 (4) (2005) 470-472.
- GANLEY, I.G.; LAM DU, H.; WANG, J.; DING, X.; CHEN, S.; JIANG, X. – **ULK1.ATG13.FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy**. *J Bio Chem*, 284 (18) (2009) 12297-12305.

- GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P.S. – **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia a Farmacoterapia.** 5ª Ed. Porto: Porto Editora, 2006. ISBN: 972-0-06029-8.
- HEISCHMANN, S.; QUINN, K.; CRUICKSHANK-QUINN, C.; LIANG, L.P.; REISDORPH, R.; REISDORPH, N.; PATEL, M. – **Exploratory Metabolomics Profiling in the Kainic Acid Rat Model Reveals Depletion of 25-Hydroxyvitamin D3 during Epileptogenesis.** Scientific Reports. 2016. Disponível na Internet: <https://www.nature.com/articles/srep31424.pdf>.
- JANUS, A.; ROBAK, T.; SMOLEWSKI, P. – **The mammalian target of the rapamycin (mTOR) kinase pathway: its role in tumourigenesis and target antitumor therapy.** Cellular and Molecular Biology Letters, 10 (2005) 479-498.
- KASPER, D.L.; FAUCI, A.S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D.L.; JAMESON, J.L.; LOSCALZO, J. - **Harrison's Principles of Internal Medicine.** 19ª Ed. Estados Unidos da América: McGraw-Hill Professional Publishing, 2015. ISBN:978-0-07-180216-1.
- KWON, Y.S.; PINEDA, E.; AUVIN, S.; SHIN, D.; MAZARATI, A.; SANKAR, R. – **Neuroprotective and antiepileptogenic effects of combination of anti-inflammatory drugs in the immature brain.** Journal of Neuroinflammation, 10 (30) (2013) 1-6.
- LIU, H.; ROY, M.; TIAN, F. – **MicroRNA-based therapy: a new dimension in epilepsy treatment.** International Journal of Neuroscience, 123 (9) (2013) 617-622.
- LÖSCHER, W.; KLITGAARD, H.; TWYMAN, R.E.; SCHMIDT, D. – **New avenues for anti-epileptic drug discovery and development.** Nature Reviews Drug Discovery, 12 (2013) 757-776.
- MÉLIK-PARSADANIANTZ, S.; ROSTÈNE, W. – **Chemokines and neuromodulation.** J Neuroimmunol, 198 (2008) 62-68.

- MULA, M. – **Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy**. 1ª Ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. ISBN 978-3-319-22158-8.
- MYERS, K.A.; SCHEFFER, I.E. – **DEPDC5 as a potential therapeutic target for epilepsy**. *Expert Opin Ther Targets*, 21 (6) (2017) 591-600.
- NOEBELS, J. – **Pathway-driven discovery of epilepsy genes**. *Nature neuroscience*, 18 (3) (2015) 344-350.
- PAIS, J. – **Novos Fármacos Antiepilépticos e Anti-Convulsivantes**. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. 2012. [acedido a 10 de maio de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc6286.pdf.
- PENDO, K.; DEGIORGIO, C.M. – **Vitamin D3 for the Treatment of Epilepsy: Basic Mechanisms, Animal Models, and Clinical Trials**. *Front Neurol*, 7 (2016) 1-6.
- SADOWSKI, K.; KOTULSKA-JÓZWIAK, K.; JÓZWIAK, S. – **Role of mTOR inhibitors in epilepsy treatment**. *Pharmacological Reports*, 67 (2015) 636-646.
- SCHALM, S.S.; FINGAR, D.C.; SABATINI, D.M.; BLENIS, J. – **TOS motif-mediated raptor binding regulates 4E-BP1 multisite phosphorylation and function**. *Curr Biol*, 13 (2003) 797–806.
- SCHARFMAN, H.E. – **The neurobiology of epilepsy**. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(4) (2017) 348-354.
- 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. – **ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology**. *Epilepsia*, 58 (4) (2017) 512-521.

- SCHMIDT, D.; SCHACHTER, S.C. – **Drug treatment of epilepsy in adults.** BMJ, 348 (2014).
- SILVA, R.F.R. – **Estudo de concentrações séricas de ácido valproico, de carbamazepina e de fenitoína em pediatria: caracterização do perfil cinético da fenitoína.** Coimbra. Universidade de Coimbra. 2014. [acedido a 10 de junho de 2017]. Disponível na Internet: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/30597/1/Tese%20Rui%20Silva.pdf>.
- STEFAN, H.; THEODORE, W. – **Handbook of clinical Neurology.** 1ª Ed. Elsevier, 2012. ISBN: 9780444535061.
- VEZZANI, A.; FRIEDMAN, A.; DINGLEDINE, R.J. – **The role of inflammation in epileptogenesis.** Neuropharmacology, 69 (2013) 16-24.
- WHO – **Epilepsy.** 2017. [acedido a 25 de fevereiro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.
- WILFONG, A. – **Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features.** UpToDate®. 2016. [acedido a 9 de maio de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.uptodate.com>.
- YACUBIAN, E.M.; PINTO, L.F.; MORITA, M.; MENDES, M.F.S.G. – **Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia.** Comissão de Consenso da Liga Brasileira de Epilepsia. 2017. [acedido a 28 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://epilepsia.org.br/wp-content/themes/moqueca/docs/Classifica%C3%A7%C3%A3o%20da%20ILAE%20das%20crises%20epil%C3%A9pticas%202017.pdf>.
- ZHUO, C.; JIANG, R.; LI, G.; SHAO, M.; CHEN, C.; CHEN, G.; TIAN, H. LI, J.; XUE, R.; JIANG, D. – **Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-Epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis.** Scientific Reports. 2017. [acedido a 9 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02525-2.pdf>.

CONCLUSÃO GERAL

Após a realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária e em Informação do Medicamento posso fazer um balanço bastante positivo, tendo esta sido uma etapa bastante enriquecedora do meu percurso acadêmico. Este é o culminar do nosso ciclo de estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, onde pudemos aplicar os conhecimentos até então adquiridos.

Ao longo do estágio em Farmácia Comunitária estive sempre receptiva para realizar todo o tipo de tarefas, e com ele pude alterar a ideia que tinha desta área, como sendo monótona e um pouco rotineira. Hoje percebo que não é essa a realidade, sendo que todos os dias são um desafio. Com o decorrer do estágio percebi a importância que o farmacêutico tem na saúde pública e como exerce um papel fulcral no contato com a população em geral, uma vez que a farmácia é o primeiro local onde a maioria das pessoas se dirige. O farmacêutico, para a prática do exercício quotidiano, tem a permanente preocupação de assegurar uma formação contínua, permitindo-lhe ter uma vasta experiência e um leque de conhecimentos indispensáveis. No entanto, o farmacêutico no desempenho da sua tarefa, nem sempre é valorizado e reconhecido nos serviços prestados enquanto especialista do medicamento, tanto em terapia humana como em terapia animal. Neste estágio, destaco a grande equipa que me acolheu e que tornou o meu estágio mais enriquecedor, tanto a nível de desenvolvimento pessoal como profissional. Sempre foi em mim depositada toda a confiança para que realizasse todas as tarefas, para conseguir crescer como futura profissional.

No estágio em Informação do Medicamento, foi-me dada a oportunidade de participar em diversas tarefas. Foi-me ainda possível perceber a importância que o CIM tem para o quotidiano de vários profissionais farmacêuticos, auxiliando-os na procura de informação importante para a resolução de várias tarefas, tanto em farmácia comunitária como em farmácia hospitalar. O centro é também importante como auxiliador na pesquisa de informação para a realização de trabalhos académicos e científicos. O farmacêutico, sendo um profissional com a capacidade de atuar em diferentes áreas do medicamento, tem aqui uma área de atuação menos conhecida pelo público em geral, mas de grande importância para o auxílio de tantos colegas de profissão. Fica a certeza que o estágio contribuiu para a minha formação, enriquecendo o meu conhecimento sobre o universo do medicamento.

Acabo ambos os estágios com a certeza de que me sinto mais preparada para integrar o mercado de trabalho e com a certeza que somos profissionais com a capacidade de atuar em qualquer área do medicamento.

Simultaneamente à realização dos estágios curriculares, foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica sobre a epilepsia e os avanços realizados para o seu tratamento. Aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia, tornando-se, portanto, uma das doenças neurológicas mais comuns a nível mundial. Devido ao avanço dos conhecimentos acerca dos mecanismos que medeiam o desenvolvimento da epilepsia e as causas da resistência aos medicamentos veio proporcionar oportunidades para a descoberta e desenvolvimento de fármacos anti-ictogénese e anti-epileptogénese mais eficazes. É possível concluir, após a realização da monografia, que são vários os novos alvos terapêuticos a serem atualmente estudados. A proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) representa possivelmente o alvo mais promissor. No entanto, é necessário unir esforços e, acima de tudo, conhecimento por parte de todos os investigadores, de forma a compreender-se de uma forma mais clara quais os mecanismos implicados nesta doença neurológica e proporcionar a oportunidade para a descoberta e desenvolvimento de fármacos mais eficazes.

Anexos

Anexo I CASOS PRÁTICOS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Caso Prático I

Uma senhora, com 41 anos, dirigiu-se à farmácia e refere que sofre de “prisão de ventre” há já algum tempo e que não aguenta mais a situação”. Em primeiro lugar fiz-lhe algumas perguntas: se estava grávida ou em período de amamentação, idade, qual o seu estilo de vida, há quanto tempo se encontrava assim, se tomava alguma medicação e se tinha outros sintomas além da obstipação. A senhora responde que não está grávida nem a amamentar, não tem nenhuma doença e que não tem mais sintomas. Refere ainda que é empregada de escritório e que não pratica qualquer tipo de atividade física.

Começo por lhe falar em medidas não farmacológicas. Uma vez que, não sendo possível alterar a sua rotina no trabalho, aconselho-a a adotar uma vida mais ativa fora do local de trabalho, como realizar caminhadas. Digo-lhe também que é importante tentar reeducar o intestino, tentando defecar sempre à mesma hora e de forma descontraída, sem pressa; alterar a sua alimentação, tentando mudar para uma dieta rica em fibras e beber mais água. Uma vez que a utente queria uma resolução rápida, aconselho-lhe, como medida farmacológica, um modificador da motilidade intestinal. Dentro deste grupo são incluídos os laxantes e catárticos e os antidiarreicos. Os laxantes e catárticos são medicamentos que promovem a defecação e têm aplicação racional restrita. Neste caso em concreto pode-se prescrever um laxante, uma vez que foi excluída a causa iatrogénica de obstipação. São exemplos desta causa os opiáceos, os anti-depressores tricíclicos, neurolépticos e anti-parkinsonianos com efeitos anticolinérgicos, os antiácidos, o sulfato ferroso, as resinas sequestradoras de iões e o sulfato de bário. (Prontuário Terapêutico, 2016). Para a utente recomendei-lhe o Normacol Plus® (620mg/g bassorina + 80mg/g amieiro negro, casca). Para um adulto a dose recomendada é de 1 a 2 saquetas, 1 a 2 vezes ao dia, após as principais refeições. Expliquei que os grânulos são colocados na boca e posteriormente deglutidos, sem mastigar, com a ajuda de um líquido, preferencialmente água (Folheto Informativo Normacol Plus®). Expliquei-lhe, ainda, que a reatividade depende de pessoa para pessoa, sendo necessário que cada indivíduo faça o seu próprio ajuste posológico e que deve evitar subir a dose recomendada, que muitas vezes acontece devido ao esvaziamento completo do cólon, que resulta em vários dias sem nova dejeção (Prontuário Terapêutico, 2016). Por último, alertei a utente para que, caso não verificasse resultados, era necessário dirigir-se ao médico.

Caso Prático 2

Um senhor dirige-se à farmácia e pede Diprosone[®] pomada (0,05% de dipropionato de betametasona) (Folheto Informativo Diprosone[®] pomada). Este diz que tem eczema e que já é habitual usar. Em primeiro lugar pergunto se já experimentou outras alternativas, nomeadamente sem corticosteroides, como é exemplo o Bepanthene Eczema[®] (dispositivo médico contendo dexpanthenol e glicerina) (BEPANTHENE, 2016a). Este responde que só mesmo o Diprosone[®] pomada funciona no seu caso em concreto, mas que iria levar também o Bepanthene Eczema[®] para a sua filha, já que esta também sofre da mesma patologia, mas de uma forma menos acentuada. Os corticosteroides tópicos têm como função atuar nos sinais e sintomas das situações inflamatórias da pele. A sua utilização deve reservar-se somente nos casos em que outras medidas, com menor risco associado, se tenham revelado ineficazes (Prontuário Terapêutico, 2016).

Para complementar o aconselhamento terapêutico, pergunto se sabe os cuidados que deve ter diariamente com a sua pele e com a higiene da casa. Este responde que não tem nenhum cuidado em específico pelo que explico que nesta patologia os cuidados da pele são extremamente importantes. Explico que deve evitar coçar-se, hidratar bem a pele, sobretudo após o banho e após a prática de desportos; deve evitar banhos muito quentes assim como produtos de lavagem agressivos para a pele e que deve secar a pele com uma toalha suave. Elucido ainda para a importância de arejar bem a casa, e de evitar situações de *stress*, que tendem a piorar o eczema (BEPANTHENE, 2016b). Pergunto se não está interessado em levar alguns produtos existentes na farmácia para o cuidado da pele, nomeadamente para a sua higiene e hidratação. Este responde que sim, pelo que lhe indico dois: Bioderma[®] Atoderm Intensive Gel moussant e Bioderma[®] Atoderm Intensive Baume. O primeiro é indicado para a higiene diária da pele atópica, podendo ser usado tanto no rosto como no corpo, limitando a proliferação de microrganismos que agravam a *secura cutânea*. Já o segundo é usado como cuidado diário emoliente dermo-reestruturante da pele atópica, prevenindo as recidivas e usado nas crises, devido à sua potente ação anti-inflamatória e anti-bacteriana, podendo também ser usado em todo o corpo e rosto (BIODERMA).

Referências Bibliográficas

BEPANTHENE (2016a). **Bepanthe® Eczema**. 2016. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.bepanthe.pt/pt/produtos/bepanthe-eczema.php>.

BEPANTHENE (2016b). **Eczema e Dermatite Atópica, Conselhos**. 2016. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.bepanthe.pt/pt/cuidados-especificos/eczema-e-dermatite-atopica/>.

BIODERMA. **Atoderm, Pele seca, muito seca ou atópica**. [em linha]. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.bioderma.pt/produtos/atoderm#filterby=591>.

Folheto Informativo Diprosone® pomada. Infomed. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2699&tipo_doc=fi.

Folheto Informativo Normacol Plus®. Infomed. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6228&tipo_doc=fi.

Prontuário Terapêutico Online. Infarmed, I.P. 2016. [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.

Anexo 3 RESPOSTAS ELABORADAS NO CIM

Pergunta 1: “Methohexal succ 47,5mg é um medicamento da Alemanha. O consultante não apresenta mais dados, não sabendo a forma farmacêutica. Quer saber se existe um similar em Portugal”.

Resposta:

Methohexal succ é um medicamento que tem como princípio ativo o succinato de metoprolol^{1,4}.

O metoprolol é um betabloqueador cardioseletivo. Não possui atividade simpaticomimética intrínseca e tem pouca ou nenhuma atividade estabilizadora da membrana. É usado no controlo da hipertensão, angina de peito, arritmias cardíacas, enfarte do miocárdio e na falência cardíaca. É também usado no controlo do hipertiroidismo e no tratamento profilático da enxaqueca. As libertações modificadas usualmente têm tartarato ou succinato, mas o fumarato também pode ser usado².

Methohexal succ 47.5mg é um medicamento apresentado em comprimidos de libertação modificada. Existe nas dosagens de 23.75mg, 47.5mg, 95mg, 142.5mg e 190mg.

Não existe medicamento similar em Portugal, no entanto existem comprimidos revestidos por película, de tartarato de metoprolol: o Lopresor 100 e 200 e genéricos o Metoprolol Aurovitas 50 e 100³.

Caso o doente já não tenha medicação e como se trata de tratamento que não pode ser interrompido, deverá dirigir-se ao médico de modo a que este possa prescrever o melhor medicamento e dosagem para a sua situação concreta.

Referências:

1. MetHEXAL Succ. Drugs.com. 2017, [acedido a 25 de maio de 2017]. Disponível em: <https://www.drugs.com/international/methohexal-succ.html>.
2. Brayfiel A. ed. Martindale The Complete Drug Reference. 38th ed. London, The Pharmaceutical Press. 2014.
3. Infomed – Base de Dados de Medicamentos. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>.
4. Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel. Arzneimittel Information für alle. [acedido a 25 de maio de 2017]. Disponível em: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/07/14/2161495/O1a2588260dd949a88c3ad87e978d01b3.pdf>.

Pergunta 2: “Equivalência entre os vários corticosteroides”.

Resposta:

Os vários corticosteroides variam tanto quantitativamente como qualitativamente, não sendo possível fazer substituições entre iguais concentrações de corticosteroides. Isto deve-se ao fato de os vários corticosteroides apresentarem diferentes propriedades mineral corticoides (retenção de sódio) e glucocorticoides (anti-inflamatória). A título de exemplo, a cortisona e a hidrocortisona têm elevadas propriedades mineral corticoides, enquanto que a prednisona e prednisolona não têm quase nenhuma. Por contraste, a fludrocortisona tem propriedades mineral corticoides tão fortes que as glucocorticoides quase não têm relevância clínica.

Em termos das suas propriedades glucocorticoides, segue-se uma lista geral das doses equivalentes dos principais corticosteroides:

- 750mg: betametasona;
- 75mg: dexametasona;
- 25mg: acetato de cortisona;
- 20mg: hidrocortisona;
- 5mg: prednisolona;
- 4mg: metilprednisolona;
- 4mg: triancinolona.

No entanto os compostos administrados com dose equivalente de atividade glucocorticoide, podem não ter o mesmo efeito clínico.

Referência:

Brayfiel A. ed. Martindale The Complete Drug Reference. 38th ed. London, The Pharmaceutical Press. 2014.

Mais informação em:

Pharmacologic use of glucocorticoids - Comparison of representative glucocortical preparations. UpToDate®. Lynnette K. Nieman. 2017. Disponível em: www.uptodate.com.

Pergunta 3: “Fórmula Magistral de Fenoxibenzamina”.

Resposta:

Em resposta ao pedido relativo à fórmula magistral de fenoxibenzamina, existe informação tanto de formulações preparadas a partir da matéria prima, como a partir da forma comercial.

Formulações a partir da matéria prima:

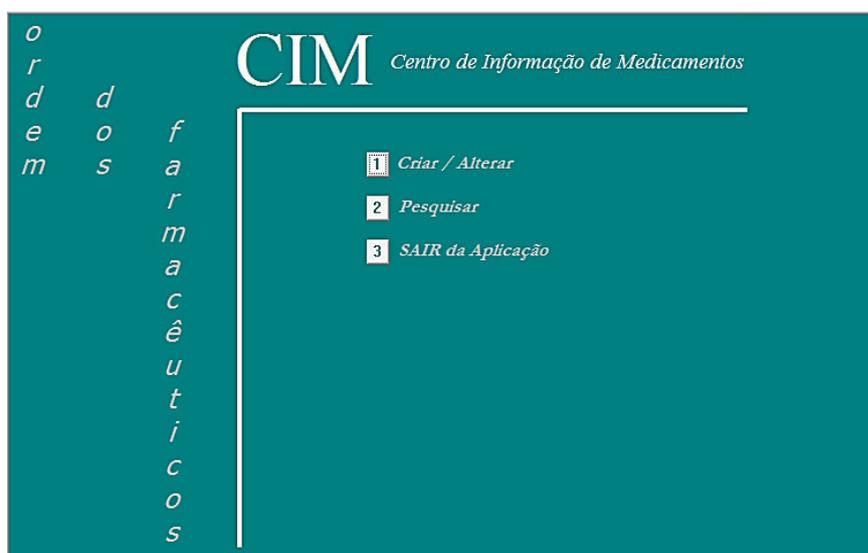
- Jackson M, Lowey A. eds. Handbook of Extemporaneous Preparation. London, Pharmaceutical Press, 2010.
- Nahata MC, Pai VB. Pediatric Drug Formulations, 6th ed. Cincinnati, Harvey Whitney Books Company, 2011.
- Allen Loyd V Jr. Phenoxybenzamine Hydrochloride 2-mg/mL Oral Liquid. Int J Pharm Compound. 2007. [acedido a 24/05/2017]. Disponível em: <http://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=2560>.

Formulações a partir da forma comercial:

- Jew RK, Mullen JR, Soo-Hoo W. Extemporaneous Formulations. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists. 2003.
- Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. J Pharm Pharm Sci. 2006, [acedido a 24/05/2017]; 9(3):398-426. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207422>.

(referências bibliográficas apresentadas segundo as normas do CIM)

Anexo 4 FICHEIRO BIBLIOGRÁFICO DO CIM (MENU PRINCIPAL)



Anexo 5 E-PUBLICAÇÃO “CORTICOSTEROIDES INTRANASAIS, CONSIDERAÇÕES SOBRE O SEU USO”

Epublicação  **cim** CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Os corticosteroides intranasais suprimem a ação inflamatória na própria cavidade nasal, pelo que são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento de patologias que causam obstrução nasal.



Corticosteroides Intranasais

Considerações sobre o seu uso

DATA 2017-08-31 AUTOR Joana Nunes, Finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas; Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

Os glucocorticoides, estruturalmente relacionados com a hidrocortisona,¹ são fármacos que inibem a resposta inflamatória ao ligarem-se aos recetores glucocorticoides intracelulares no citoplasma das células inflamatórias. Os recetores sofrem alterações conformacionais após ativação, o que lhes permite entrar posteriormente no núcleo da célula,^{1,2} onde irão inibir a transcrição de genes que traduzem para a síntese de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas).^{1,3} Os glucocorticoides atuam também na fase mais tardia da resposta inflamatória, onde inibem a secreção de mediadores pró-inflamatórios por diminuição do recrutamento de células envolvidas no processo inflamatório,^{2,4} nomeadamente eosinófilos, linfócitos, basófilos, monócitos e neutrófilos.²

Quais as indicações dos corticosteroides intranasais?

Os corticosteroides intranasais (CI) suprimem a ação inflamatória na própria cavidade nasal,^{4,5} pelo que são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento de patologias que causam obstrução nasal, nomeadamente rinite crónica não alérgica,⁵ rinite alérgica, pólipos nasais e sinusite.⁵⁻⁷ Os CI apresentam também um efeito profilático na prevenção da rinite alérgica sazonal.⁵ São eficazes na redução de sintomas como espirros, comichão, pingo do nariz e congestão nasal.^{4,6} O seu início de ação é relativamente rápido (de algumas horas),^{1,6} no entanto o efeito terapêutico máximo só é atingido ao fim de alguns dias ou semanas.¹

Existem diferenças entre CI?

Em Portugal estão autorizados cinco CI, sendo eles: **beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona e triamcinolona.**⁹ Nenhum estudo aleatorizado conseguiu provar a existência de um CI com uma eficácia superior face aos restantes.^{1,2,4,10,11}

Uma vez que os CI apresentam um perfil de segurança e eficácia semelhante,⁶ a opção de escolha recai sobre outros aspetos, nomeadamente características da própria formulação,¹² a presença ou não de aditivos, a biodisponibilidade e o custo.⁶ Com a existência de CI não sujeitos a receita médica,⁹ o farmacêutico, através dos seus conhecimentos sobre os fármacos, torna-se fundamental no auxílio da seleção do melhor medicamento para cada paciente.¹²

Segurança na utilização de CI

Quando usados nas doses recomendadas, os CI apresentam poucos **efeitos adversos locais**:⁵ irritação nasal, epistaxe,^{3,5,10,13,14} sensação de queimadura, secura nasal,^{2,15} alteração da percepção dos cheiros^{3,13,14} e dos sabores^{3,16} e raramente perfuração do septo nasal^{3,5,10,14-16} ou infeção por *Candida albicans*,¹⁶ mas quando ocorrem podem ser motivo de abandono da terapêutica.⁵ Geralmente, tais efeitos resultam de uma técnica de administração inadequada.^{4,5,10} Uma vez que a maioria dos efeitos adversos locais são autolimitados,^{7,10} usualmente não se torna necessário interromper a terapêutica.⁷

Diferentes fármacos foram desenvolvidos ao longo dos anos, de forma a otimizar a terapêutica local e a minimizar os **efeitos adversos sistémicos.**² Tais efeitos estão relacionados com as propriedades dos corticosteroides, nomeadamente a sua biodisponibilidade sistémica resultante da lipossolubilidade, grau de absorção, metabolismo e ligação às proteínas plasmáticas.¹⁷ A cavidade nasal retém, aproximadamente, 30% do fármaco, sendo que, ao contrário dos restantes 70%, este não é metabolizado, contribuindo para o possível aparecimento de efeitos sistémicos.^{2,17} Comparando com as restantes vias de administração, os CI apresentam uma baixa biodisponibilidade, resultando, por isso, em menos efeitos adversos sistémicos. Apesar dos CI serem fármacos com perfil de eficácia e segurança bem estabelecido ao longo de mais de 30 anos, muitos pacientes e cuidadores ainda se apresentam reticentes em relação à sua segurança.⁷ Têm sido realizados diversos estudos de forma a compreender qual o grau de evidência em relação aos efeitos sistémicos. Estes têm-se focado particularmente em:

- Efeitos no eixo hipotálamo-hipófise e no crescimento em crianças. A maioria dos CI, quando usados nas doses recomendadas, não estão associados à supressão do eixo hipotálamo-hipófise.^{1,7,17} No entanto, tal não significa que não exista diminuição do crescimento das crianças. Isto porque foram reportados casos de diminuição da velocidade de crescimento em diversos estudos com crianças a receber CI, sem qualquer supressão do eixo hipotálamo-hipófise.^{1,11,18} Tais achados permitem inferir que a medição da velocidade do crescimento é um indicador mais sensível na avaliação do impacto que os CI têm nas crianças,¹⁸ do que a supressão do eixo hipotálamo-hipófise. Aconselha-se que, no caso de tratamentos prolongados, as crianças usem CI mais recentes,

73

Corticosteroides Intranasais

DATA 2017-08-31 AUTOR Joana Nunes, Finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas; Aurora Simón, Directora técnica do CIM

devido à sua baixa biodisponibilidade^{1,17} e, portanto, ao menor risco de ocorrência de efeitos sistémicos. É recomendada uma monitorização periódica do crescimento das crianças^{3,14,17,18} assim como usar a menor dose eficaz para o tratamento dos sintomas.^{17,18}

- Síndrome de Cushing, que tem sido associada ao uso inapropriado e prolongado de CI em crianças.³
- Casos de hiperatividade, problemas em dormir, ansiedade, depressão e agressividade em crianças, apesar de muito raros.^{13,14}
- Efeitos na densidade óssea, apesar de vários estudos com CI revelarem não existir associação entre o seu uso e a redução da densidade mineral ou a osteoporose.^{7,10}
- Efeitos oculares, sendo que uma revisão sistemática, incluindo 10 estudos com 4376 pacientes, concluiu que após um tratamento entre 2 a 104 semanas com diferentes CI (desde os mais antigos aos mais recentes), estes não alteraram a pressão ocular ou provocaram glaucoma. Foi ainda possível concluir que o uso de CI não agrava casos de hipertensão ocular ou de glaucoma preexistentes.¹⁹ Contudo, num outro estudo onde foi analisado o uso do dipropionato de beclometasona, foram reportados dois casos de aumento da pressão ocular, que retornaram a valores normais após o final do tratamento.²⁰

É de realçar, no entanto, que a maioria dos efeitos sistémicos poderão surgir quando os CI estão a ser usados concomitantemente com outros corticosteroides, nomeadamente para o tratamento da asma.^{2,11}

Os excipientes das formulações podem levar, também, ao insucesso da adesão à terapêutica, devido aos efeitos adversos que podem provocar. O cloreto de benzalcónio, usado como conservante, tendo sido associado a hipersecreção nasal, irritação nasal e sensação de queimadura. Já o álcool, usado em algumas formulações, provoca secura da mucosa nasal e irritação, podendo conduzir a epistaxe. Por outro lado, a carmelose (carboximetilcelulose), usada para aumentar a viscosidade das suspensões, permite que as formulações possam ser administradas como uma “névoa” para a mucosa nasal. No entanto, tanto o corti-

costeroide como a carmelose permanecem, sem secar, na mucosa, contribuindo assim para um possível aumento dos casos de epistaxe.¹⁶

Conselhos a prestar aos doentes

Educar os doentes e os familiares sobre a técnica de administração de CI revela-se de grande importância.^{8,11,12} Estes devem ser encorajados a usar a medicação de forma correta, para que seja alcançada uma melhor resposta, diminuindo assim a não adesão à terapêutica, motivada por efeitos adversos locais, e aumentando a qualidade de vida do doente.^{8,11} De seguida são apresentados alguns conselhos sobre a correta administração destes fármacos.

- Os CI necessitam de ser usados regularmente, por períodos de tempo específicos, de modo a que se obtenham os melhores resultados terapêuticos.
- Para pessoas com rinite alérgica sazonal é possível usar CI por umas semanas e depois parar,²¹ devendo iniciar-se o tratamento uma a duas semanas antes do período considerado crítico.^{4,5}
- Para uma correta administração da suspensão para pulverização nasal é necessário: agitar o frasco antes de usar; limpar o nariz antes da aplicação (assoando-se ou com uma solução salina);^{1,5,8,15,21} tapar uma das narinas com o dedo¹⁵ e inclinar a cabeça ligeiramente para a frente;^{1,5,8,15,21} mantendo o inalador na vertical,⁵ colocar suavemente a ponta na outra narina, longe do septo para não o danificar (usando a mão oposta à da respetiva narina);^{1,8,15,21} inspirar suavemente enquanto se faz a aplicação.^{8,13}
- Devem-se evitar erros na administração do fármaco, nomeadamente: esquecer-se de agitar e premir o aparelho, falhar doses, colocar a cabeça numa posição errada (colocá-la para trás em vez de para a frente), assoar-se ou inspirar fundo depois de fazer a aplicação (o fármaco irá para a garganta), colocar a ponta do dispositivo no local errado da narina ou usar soluções salinas após administração do CI.²¹
- Para uma boa higiene, limpar a ponta do dispositivo após cada utilização^{5,21} e colocar a tampa protectora.⁵
- Os CI estão contraindicados nos casos de recente cirurgia ou infeção no nariz e em casos de tuberculose pulmonar.^{13,14}

Referências bibliográficas

- Shazo R, Kemp S. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. UpToDate®. Aug. 2016. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
- Derendorf H, Meltzer E. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008 [accedido a 06/06/2017]; 63:1292-1300. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x/full>
- Brayfield A, ed. Martindale The Complete Drug Reference. 38ª ed. London, The Pharmaceutical Press. 2014.
- Denby A. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. London New Drugs Group. 2008 [accedido a 07/06/2017]. Disponível em: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/Intranasal%20steroids%20Feb%2008.pdf>
- Corticoides nasales. Infac. 2015 [accedido a 06/06/2017]; 23(1):1-5. Disponível em: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/IN_FAC_Vol_23_n_1_corticoides_nasales.pdf
- Intranasal corticosteroids a Supplement to the OTC Products Chart. RX files. 2004 [accedido a 07/06/2017]. Disponível em: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/OTC-topical-nasal-steroids.pdf>
- Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012 [accedido a 07/06/2017]; 22(1): 1-12. Disponível em: <http://www.jiacci.org/issues/vol22issue1/1.pdf>
- Minor S. Rinite Alérgica: o que é melhor para o doente? Algoritmo e recomendações que podem ajudar a uma abordagem médica baseada na evidência. *Postgrad Med (Edição Portuguesa)*. 2014; 41 (4): 42-51.
- Infomed – Base de dados de medicamentos de uso humano. [accedido a 14/06/2017]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
- Tratamiento de la Rinitis Alérgica. Sacylite. 2012 [accedido a 07/06/2017];1:1-6. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/Tratamiento%20rinite%20al%20al%20C3%A9rgica.pdf>
- Blaiss M. Safety update regarding intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011; 32: 413-418.
- Intranasal Corticosteroids: Understanding OTC Options. *Pharmacy Times*. 2015 [accedido a 07/06/2017]. Disponível em: http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2015/april2015/rd362_april2015
- Steroid Nasal Sprays. *Patient*. 2015 [accedido a 09/06/2017]. Disponível em: <https://patient.info/health/steroid-nasal-sprays>
- British National Formulary N988. London, BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2014.
- Nasal corticosteroid sprays. *Medline Plus*. 2015 [accedido a 09/06/2017]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000404.htm>
- Petty D, Blaiss M. Intranasal corticosteroids topical characteristics: Side effects, formulation, and volume. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27 (6): 510-513.
- Caixa M, Alves S, Castro J, Martins S, Antunes L. Corticoterapia nasal em crianças com rinite alérgica- Que efeito no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e no crescimento?. *Rev Port Otorrinol Cir Cérvico-Facial*. 2014; 52 (3): 155-157.
- AHFS Drug Information. 57ª ed. Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists. 2015.
- Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Tumulari K, Wilczek G, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. 2015; 53: 290-302.
- Schäfer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011; 49: 272-280.
- Intranasal corticosteroid spray technique for people with allergic rhinitis. *National Asthma Council Australia*, 2010 [accedido a 07/06/2017]. Disponível em: <https://www.nationalasthma.org.au/living-with-asthma/resources/health-professionals/information-paper/intranasal-corticosteroid-spray-technique>