

A polifarmácia para o tratamento da epilepsia na rede pública de saúde: uma revisão integrativa de literatura

Polypharmacy for the treatment of epilepsy in public health-care: an integrative literature review

Polifarmacia para el tratamiento de la epilepsia en la red sanitaria pública: una revisión bibliográfica integradora

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 16/08/2022 | Aceito: 18/08/2022 | Publicado: 26/08/2022

Amanda Káren Alves Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7146-5794>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: amankaap@gmail.com

Eduarda Canedo Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3654-9228>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: eduardacanedo@hotmail.com

Emilayne Nicacio Dias Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4002-8847>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: emilaynendb@unipam.edu.br

Marcelo Gomes de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4383>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: marcelomedile@yahoo.com.br

Samila Carla da Silva Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-2000>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: samilaanascimento_@hotmail.com

Sara Claudino dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5290-6339>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: saraclaudino@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A epilepsia é uma alteração crônica com modificações das funções cerebrais, podendo levar à perda da consciência e apresenta crises epiléticas parciais ou focais. Existem diferentes etiologias para a epilepsia, caracterizando um tratamento variado de acordo com a particularidade do indivíduo, o que acentua a polifarmácia. **Objetivo:** Avaliar a polifarmácia relacionada ao tratamento da epilepsia na rede pública brasileira, reconhecendo o uso exacerbado ou inapropriado de medicações. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada entre os meses de abril e junho de 2022 nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services. **Resultados e discussão:** Cerca de 50% dos pacientes com epilepsia consomem múltiplos medicamentos, o que eleva a morbimortalidade devido aos riscos dos efeitos adversos e a capacidade de aumentar as crises epiléticas. A epilepsia propicia a autointoxicação em consequência à polifarmácia, principalmente de idosos, pelas interações farmacológicas, devendo ser monitoradas pelos médicos. O Sistema Único de Saúde do Brasil possui assistência farmacêutica que promove o uso racional de medicamentos, buscando selecionar e padronizar os medicamentos que são indicados e disponibilizados. **Considerações finais:** Os pacientes epiléticos em uso de polifarmácia tendem a desenvolver problemas que atrapalham o desempenho psicossocial e apresentam maior risco de efeitos adversos pelas interações farmacológicas. Portanto, torna-se necessário o uso farmacológico racional pelo balancear dos benefícios e das desvantagens.

Palavras-chave: Epilepsia; Polimedicação; Sistema Único de Saúde; Anticonvulsivantes; Idoso.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a chronic alteration with modifications in brain functions, which can lead to loss of consciousness and presents partial or focal epileptic seizures. There are different etiologies for epilepsy, characterizing a varied treatment according to the particularity of the individual, which accentuates polypharmacy. **Objective:** To evaluate polypharmacy related to the treatment of epilepsy in the Brazilian public network, recognizing

the exacerbated or inappropriate use of medications. Methodology: This is an integrative literature review conducted between the months of April and June 2022 in the following databases: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (VHL), Virtual Health Library (VHL), and EBSCO Information Services. Results and discussion: About 50% of patients with epilepsy consume multiple medications, which increases morbidity and mortality due to the risks of adverse effects and the ability to increase seizures. Epilepsy leads to auto-intoxication as a consequence of polypharmacy, especially in the elderly, due to pharmacological interactions, which must be monitored by doctors. The Brazilian Unified Health System has pharmaceutical assistance that promotes the rational use of drugs, seeking to select and standardize the drugs that are indicated and made available. Final considerations: Epileptic patients using polypharmacy tend to develop problems that hinder psychosocial performance and present a higher risk of adverse effects due to pharmacological interactions. Therefore, rational pharmacological use by balancing benefits and disadvantages becomes necessary.

Keywords: Epilepsy; Polypharmacy; Unified Health System; Anticonvulsants; Aged.

Resumen

Introducción: La epilepsia es una alteración crónica que modifica las funciones cerebrales, pudiendo provocar la pérdida de la conciencia y presentando crisis epilépticas parciales o focales. Existen diferentes etiologías para la epilepsia, caracterizando un tratamiento variado de acuerdo con la particularidad del individuo, o que acentúa la polifarmacia. Objetivo: Evaluar la polifarmacia relacionada con el tratamiento de la epilepsia en la red pública brasileña, reconociendo el uso exacerbado o inapropiado de medicamentos. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica integradora realizada entre abril y junio de 2022 en las siguientes bases de datos: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS), Virtual Health Library (BVS) y EBSCO Information Services. Resultados y discusión: Alrededor del 50% de los pacientes con epilepsia consumen múltiples medicamentos, lo que aumenta la morbilidad debido a los riesgos de los efectos adversos y la capacidad de aumentar las crisis epilépticas. La epilepsia propicia la auto-intoxicación como consecuencia de la polifarmacia, principalmente en los ancianos, debido a las interacciones farmacológicas, que deben ser controladas por los médicos. El Sistema Único de Salud brasileño cuenta con una asistencia farmacéutica que promueve el uso racional de los medicamentos, tratando de seleccionar y estandarizar los medicamentos indicados y disponibles. Consideraciones finales: Los pacientes epilépticos que utilizan polifarmacia tienden a desarrollar problemas que dificultan el rendimiento psicosocial y presentan un mayor riesgo de efectos adversos debido a las interacciones farmacológicas. Por lo tanto, se hace necesario un uso farmacológico racional que equilibre los beneficios y las desventajas.

Palabras clave: Épilepsie; Polifarmacia; Sistema Único de Salud; Anticonvulsivantes; Anciano.

1. Introdução

Epilepsia é definida como uma alteração crônica com modificações das funções cerebrais, podendo levar à perda da consciência e distúrbios sensoriais, apresentando como manifestação clínica uma atividade neuronal excessiva recorrente, as chamadas crises epilépticas. Nesse viés, o quadro clínico pode ser de crises epilépticas parciais ou focais, quando há o acometimento de apenas um dos hemisférios cerebrais ou crises generalizadas (total) quando a perturbação temporária da função encefálica ocorre no hemisfério cerebral direito e esquerdo (Bear; Connors; Paradiso, 2017).

Essa condição neurológica frequente é um distúrbio comum há diversas doenças. Sua etiologia é variável de acordo com a idade do paciente e com o tipo de epilepsia explicado anteriormente, sendo divididas em cinco categorias etiológicas: estruturais, genética, infecciosa, metabólica, imune e idiopática. No Brasil, a epilepsia é muito relacionada às causas infecciosas, principalmente a Neurocisticercose, em regiões menos favorecidas e com um saneamento básico precário (Marchetti; Proença, 2019).

Levando em consideração a quantidade elevada de casos de epilepsia e as diferentes etiologias que podem levar à essa manifestação clínica, é possível inferir que o tratamento para essa comorbidade varia de acordo com a particularidade do indivíduo. Sendo assim, existem variados fármacos antiepilépticos, estes são divididos em primeira linha e alternativos. Além disso, são subdivididos de acordo com os sintomas apresentados pelo paciente, dessa forma, o padrão de tratamento dependerá da anamnese, exame físico e exames complementares solicitados (Jameson et al. 2021).

Nesse viés, é possível perceber como a iatrogenia pode ser elevada nesses quadros pois, dependerá da individualidade

do paciente e da visão do médico responsável ao prescrever os fármacos, facilitando o uso de muitos fármacos ao mesmo tempo. A polifarmácia é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o uso rotineiro e concomitante de quatro ou mais medicamentos, com ou sem prescrição médica, por um paciente (World Health Organization, 2019).

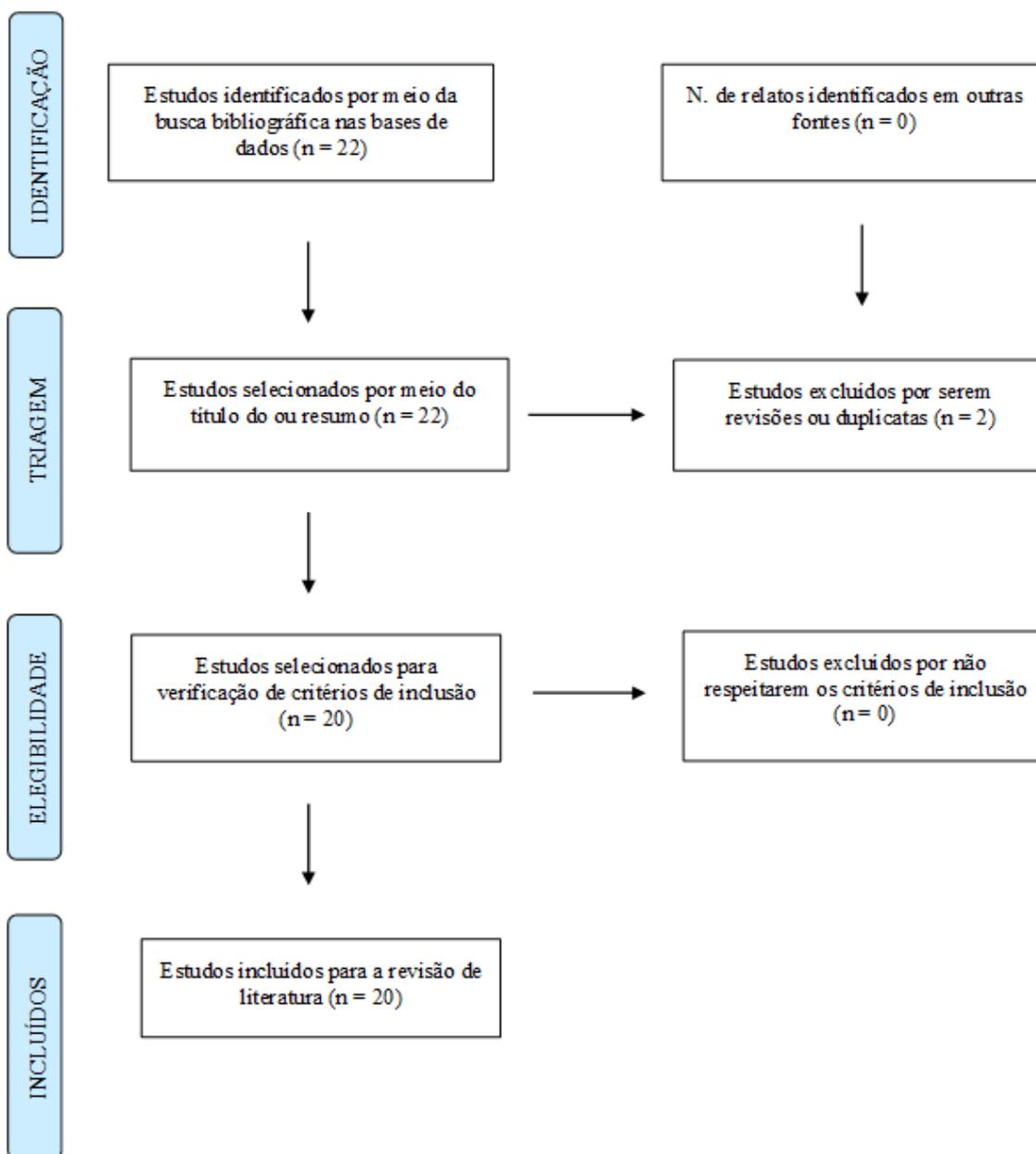
Apesar de existirem as recomendações em saúde pública no Brasil de acordo com cada caso, é comum a utilização de diversas medicações em conjunto caracterizando a instalação de uma polifarmácia (Nascimento et al., 2017). Nesse sentido, o objeto de estudo desse trabalho consiste em avaliar a polifarmácia relacionada com o tratamento da epilepsia na rede pública brasileira, avaliando o uso exacerbado ou inapropriado de medicações.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as evidências sobre a polifarmácia para o tratamento da epilepsia na rede pública de saúde. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, nos meses de abril a junho de 2022. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: “polypharmacy”; “epilepsy”; “public health”, “unified health system”, em português: “polifarmácia”; “epilepsia”; “saúde pública”; “sistema único de saúde”, e em espanhol: “polifarmacia”; “epilepsia”; “salud pública”; “sistema sanitario único”.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2012 a 2022, em inglês, português e espanhol. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês, português ou espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não se relacionassem com a temática proposta. Houve o caso de exclusão de artigos repetidos ou duplicados em bases de dados diferentes. Não houve o caso de exclusão de resumos, editoriais e semelhantes. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 2 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 20 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima.

Figura 1: Etapas de seleção de artigos para esta pesquisa.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Após a seleção dos artigos por meio dos critérios de inclusão e de exclusão, elaborou-se um quadro (Quadro 1) contendo as principais informações sobre a polifarmácia para o tratamento da epilepsia na rede pública de saúde.

Quadro 1: Estudos utilizados na Revisão Integrativa e achados principais.

AUTOR	ANO	PRINCIPAIS ACHADOS
Akerman & Freitas	2017	No Brasil, a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso racional de Medicamentos (PNAUM) objetiva instruir uma melhor assistência farmacêutica aos idosos no país, visando maior racionalidade do uso dos medicamentos.
Alexander; Broshek; Quigg	2018	O estudo mostra que pacientes com epilepsia em uso de polifarmácia possuem menor qualidade de vida, mesmo quando as crises de convulsão são controladas. Ademais, a redução de medicamentos antiepilépticos (AEDs) e, conseqüentemente, da polifarmácia, propicia melhora na qualidade de vida.
Anghelescu et al.	2022	A epilepsia em pessoas com mais de 65 anos é um desafio para a saúde pública, visto que as convulsões agudas podem ser induzidas por polifarmácia. Portanto, faz-se essencial as interações farmacocinéticas dos medicamentos prescritos.
Assis et al.	2021	O número de idosos no mundo é crescente, portanto, as taxas de distúrbios neurológicos que mais afetam essa população crescem proporcionalmente. Assim sendo, a prescrição de AEDs vêm aumentando conforme os diagnósticos de epilepsia nessa população crescem, o que apresenta desafios para que esses medicamentos sejam utilizados de forma segura e eficaz.
Baftiu et al.	2018	O uso de AEDs apresenta aumento na população idosa, principalmente para tratamento de dores neuropáticas. Ademais, a polifarmácia está presente em mais de um terço dos pacientes, o que causa preocupações pelos potenciais interações medicamentosas a que estão sujeitos.
Bjørke et al.	2018	A utilização de polifarmácia em pacientes com epilepsia pode prolongar a duração da doença. Ademais, até metade desses pacientes são medicados de forma errônea, o que necessita a criação de diretrizes para que a tomada de decisões terapêuticas seja mais eficiente.
Moran et al.	2020	Pacientes que fazem uso de polifarmácia possuem baixa qualidade de vida, a qual está intimamente relacionada com o maior número de AEDs utilizado.
Nevitt et al.	2022	Para o controle das convulsões de cerca de 70% da população epiléptica, a monoterapia seria eficiente. Além disso, é necessário comprovar, por meio de pesquisas, a qualidade dos medicamentos encontrados no mercado.
Perucca & Gilliam	2012	Para que o tratamento antiepiléptico seja adequado, é preciso avaliar os efeitos adversos dos medicamentos. Para tal, mais estudos sobre esses fármacos são necessários para a segurança dos pacientes.
Ramos et al.	2016	Pacientes com idade mais avançada são mais propensos a utilizarem medicamentos de forma crônica. Por isso, no Brasil a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), a qual seleciona e padroniza os medicamentos disponibilizados pelo SUS. Dessa forma, mostra-se a importância do uso racional dos medicamentos utilizados com base nos seus benefícios e seus efeitos adversos.
Rani et al.	2014	Pacientes epilépticos são mais susceptíveis a desenvolverem quadros de depressão. Assim, essas pessoas não somente possuem melhor qualidade de vida, como também apresentam idealização suicida, o que faz com que enfrentem estigmas sociais.
Terman et al.	2020	No tratamento da epilepsia, comumente é utilizada a polifarmácia. Nesse viés, não somente são utilizados AEDs como também outros medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Portanto, levando em consideração que essa conduta é prejudicial à saúde, mais estudos são necessários para a prática seja mitigada.
Terman et al.	2022	Pacientes em tratamento de epilepsia fazem uso de grandes quantidades de medicamentos, incluindo os de alto risco. Desse modo, a polifarmácia pode ser prejudicial para os pacientes em uso.
Trindade et al.	2021	Pacientes em uso de psicofármacos em tratamento com o uso de polifarmácia precisam ter suas prescrições avaliadas quanto às interações entre os medicamentos utilizados, uma vez que mais de uma classe de fármacos é prescrita para uma mesma pessoa, por vezes, sem necessidade.
Valova et al.	2020	O estudo realizado mostra que a polifarmácia é um fator – modificável – de um baixo desempenho psicossocial. Portanto, é preciso balancear os benefícios e os efeitos adversos de um tratamento realizado com AEDs, além de racionalizar outros tipos de tratamentos, como cirurgias.

Fonte: Autores (2022).

A polifarmácia atinge aproximadamente 50% dos pacientes com epilepsia, sendo um número muito grande quando comparado à população geral. À vista disso, por mais que a polifarmácia possa ser adequada clinicamente, ela também possui o risco de apresentar efeitos adversos, como hospitalização e óbito. Ademais, esse tipo de tratamento medicamentoso pode implicar na queda da qualidade de vida - em cerca de 25% - dos enfermos por sua capacidade de atacar o Sistema Nervoso Central (SNC) (Terman et al., 2020, 2022).

Um estudo feito por Valova et al., (2020), mostrou que pacientes epiléticos em uso de polifarmácia tinham maior propensão em desenvolver problemas comportamentais, atrapalhando o desempenho psicossocial. Tendo em vista que a polifarmácia é um fator modificável na vida dessas pessoas, seria importante balancear os benefícios e os efeitos adversos, além considerar outras opções terapêuticas, como cirurgia, estimulação do nervo vago e dieta cetogênica.

Nesse viés, ainda comparada com a população geral, a epilepsia propicia, de três a cinco vezes mais, a autointoxicação por medicamentos, incluindo opióides e psicotrópicos. Não obstante, a prescrição da polifarmácia não é dependente apenas das características do paciente e da sua adesão ao tratamento, mas também do papel do médico nas decisões clínicas, o qual precisa encontrar um equilíbrio benéfico ao paciente (Alexander; Broshek; Quigg, 2018; Terman et al., 2020, 2022).

A polifarmácia pode ser muito prejudicial, especialmente em pacientes com epilepsia, visto que os medicamentos antiepiléticos (AEDs), quando combinados com outras drogas, possuem risco de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Com isso, tem-se a imprevisibilidade do controle das crises além do aumento dos possíveis efeitos adversos, fonte de incapacidade, morbidade e mortalidade (Baftiu et al., 2018; Perucca & Gilliam, 2012; Rani et al., 2014; Trindade et al., 2021).

Em contrapartida, estudos randomizados afirmam que aproximadamente 70% da população epilética necessitam apenas de um único medicamento para o controle das convulsões. Ademais, as pesquisas acentuam a importância das evidências de alta qualidade dos medicamentos em mercado. Lembrando, ainda, dos efeitos colaterais (sonolência, dor de cabeça, distúrbios gastrointestinais, tonturas, entre outros) frequentemente relatados (Nevitt et al., 2022).

• **Pacientes idosos e SUS**

Pessoas com mais de 60 anos representam a população que mais cresce no mundo atualmente e, conseqüentemente, as etiologias de epilepsia, as quais representam a terceira condição neurológica mais prevalente nessa faixa etária, aumentam proporcionalmente. Os pacientes que já são idosos têm propensão em fazerem uso de outros medicamentos, como antidepressivos e antipsicóticos, por apresentarem mais comorbidades. Além disso, apenas o fator envelhecimento já produz alterações fisiológicas capazes de alterar as características farmacocinéticas dos AEDs (Anghelescu et al., 2022; Assis et al., 2021; Baftiu et al., 2018).

O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, desde 2011, possui assistência farmacêutica que garante o acesso e promove o uso racional de medicamentos por meio da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), a qual seleciona e padroniza os medicamentos que são indicados e disponibilizados pelo SUS. Nesse âmbito, sabendo que os idosos possuem maiores taxas de polimorbidade, a utilização crônica de muitos remédios potencializa o uso inadequado, o que pode ser refreado pelo uso racional dos mesmos (Ramos et al., 2016).

Por conseguinte, é recomendado que a polifarmácia da epilepsia seja utilizada de forma racional, com base nos mecanismos de ação e interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que cada AEDs apresenta, além de que sua utilização também pode provocar mais frequentemente a osteoporose. Não obstante a isso, pesquisas sugerem que a redução desse tipo de conduta médica seja benéfica para os pacientes, visto que a quantidade exacerbada de remédios pode aumentar as crises

epilépticas, e, conseqüentemente, reduzir a qualidade de vida desses indivíduos (Brasil, 2018; Moran et al., 2020).

Para isso, o Ministério da Saúde brasileiro criou a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso racional de Medicamentos (PNAUM), atuante no campo da assistência farmacêutica. À vista disso, o projeto objetiva instruir o planejamento da assistência farmacêutica aos idosos no país, visto que ele tem como objetivo gerar um amplo retrato da situação do acesso e do uso dos medicamentos na população brasileira (Akerman & Freitas, 2017; Ramos et al., 2016).

Portanto, para que os efeitos da polifarmácia em pacientes com crises de epilepsia sejam mais desenvolvidos e conhecidos, mais estudos são precisos. Além disso, é de suma importância que os médicos avaliem os riscos desse tipo de tratamento, balanceando os benefícios e os prejuízos prováveis a cada paciente individualmente, uma vez que a polifarmácia pode ser mais prejudicial do que as próprias crises epilépticas. Assim, é possível mitigar os riscos de iatrogenia, efeitos adversos e piora das crises (Bjørke et al., 2018; Moran et al., 2020; Ramos et al., 2016).

4. Conclusão

Os estudos indicam que os pacientes epilépticos em uso de polifarmácia tendem a desenvolver problemas que atrapalham o desempenho psicossocial, além de apresentarem maior risco de efeitos adversos devido às interações farmacológicas, principalmente com antidepressivos e antipsicóticos. A população acima de 60 anos apresenta maior risco pelo uso de quantidade exacerbada de remédios, o que pode aumentar as crises epilépticas, reduzindo a qualidade de vida. Dessa forma, o SUS, por meio da Renome, busca selecionar e padronizar medicamentos para o uso mais racional, sendo realizada pelo balancear dos benefícios e dos efeitos adversos.

Portanto, recomenda-se aos trabalhos futuros a exploração aprofundada acerca da relação entre polimedicação e epilepsia na rede de saúde pública. Assim, buscando-se orientar quanto aos riscos da interação farmacológica a partir da melhor compreensão da farmacodinâmica dos principais medicamentos anticonvulsivantes, relacionando-os aos efeitos de antidepressivos e antipsicóticos.

Referências

- Akerman, M., & Freitas, O. (2017). Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM): avaliação dos serviços de atenção farmacêutica primária. *Rev Saude Publica*, 1–5.
- Anghelescu, A., Onose, G., Ciobanu, V., Mihalache, R., Spanu, A., Popescu, C., Oprea, M., Firan, C. F., & Capisizu, A. (2022). Late-Onset Epilepsy in the Elderly: Difficulties of Diagnosis and Personalized Pharmacological Management, With Particularities To Covid-19 Pandemic – Systematic Review of Literature. *Farmacia*, 70(2), 184–197. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.2.2>
- Assis, T., Bacellar, A., Côrtes, L., Santana, S., Costa, G., & Nascimento, O. (2021). Trends in prescribing patterns of antiepileptic drugs among older adult inpatients in a Brazilian tertiary center. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 79(1), 22–29. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0012>
- Baftiu, A., Feet, S. A., Larsson, P. G., Burns, M. L., Henning, O., Sætre, E., Molden, E., Granas, A. G., Johannessen, S. I., & Landmark, C. J. (2018). Utilisation and polypharmacy aspects of antiepileptic drugs in elderly versus younger patients with epilepsy: A pharmacoepidemiological study of CNS-active drugs in Norway, 2004-2015. *Epilepsy Research*, 139, 35–42. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2017.11.001>
- Alexander, H. B., Broshek, D. K., & Quigg, M. (2018). Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status. *Epilepsy & Behavior*, 78, 96-99.
- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (2017). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed.
- Bjørke, A. B., Nome, C. G., Falk, R. S., Gjerstad, L., Taubøll, E., & Heuser, K. (2018). Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: Assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy. *Seizure*, 61, 63–70. <https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2018.07.011/ATTACHMENT/4143A8FD-659B-497B-8531-7FCBACFFB004/MMC1.DOCX>
- Brasil (2018). Portaria no 159, de 21 de junho de 2018. Ministério da Justiça.
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., & Kasper, D. L. et al. (2021). *Manual de medicina de Harrison*. 20ª ed. Porto Alegre: AMGH.
- Marchetti, R. L., Proença, I. C. G. F. (2019). *Manual Prático de Neuropsiquiatria da Epilepsia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

- Moran, S., Peterson, C., Blackberry, I., Cook, M., Walker, C., Furler, J., Shears, G., Piccenna, L., & Richards Centre, J. (2020). Antiepileptic Drugs, Polypharmacy, and Quality of Life in People Living with Epilepsy Managed in General Practice. *International Journal of Epilepsy*, 6(1), 24–29. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712074>
- Nascimento, R. C. R. M., Álvares, J., Guerra Junior, A. A., Gomes, I. C., Silveira, M. R., Costa, E. A., Leite, S. N., Costa, K. S., Soeiro, O. M., Guibu, I. A., Karnikowski, M. G. de O., & Acurcio, F. de A. (2017). Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*, 1–12. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007136>
- Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., Marson, A. G., & Tudur Smith, C. (2022). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.PUB4/FULL/PT>
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*, 11(9), 792–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9)
- Ramos, L. R., Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., Farias, M. R., Oliveira, M. A., Lucia Luiza, V., Pizzol, T.S. D., Arrais, P. S. D., & Mengue, S. S. (2016). Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Revista Pública de Saúde*, 50(2), 1–13. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006145>
- Rani, R. A., Razali, R., Hod, R., Mohamad, K., Rani, S. A. M., Yahya, W. N. N. W., Sahathevan, R., Remli, R., Law, Z. K., Ibrahim, N. M., & Tan, H. J. (2014). Suicidal ideation amongst epilepsy patients in a tertiary centre. *Neurology Asia*, 19(2), 129–136. <https://doi.org/10.13140/2.1.1443.2968>
- Terman, S. W., Aubert, C. E., Hill, C. E., Maust, D. T., Betjemann, J. P., Boyd, C. M., & Burke, J. F. (2020). Polypharmacy in patients with epilepsy: A nationally representative cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 111. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2020.107261>
- Terman, S. W., Aubert, C. E., Maust, D. T., Hill, C. E., Lin, C. C., & Burke, J. F. (2022). Polypharmacy composition and patient - and provider -related variation in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 126, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2021.108428>
- Trindade, G. V. de M., Sousa, D. A. G., Duarte, A. E. S., Silveira, J. L. F. da, Oliveira, R. L. de, Ferreira, L. de C., Peixoto, P. P. L., & Melo, A. C. de. (2021). Non-psychiatrist prescriptions within the Brazilian National Health System represents a risk to patients in the use of psychotropic pharmacotherapies. *Research, Society and Development*, 10(15), e455101522971–e455101522971. <https://doi.org/10.33448/RSD-V10I15.22971>
- Valova, V., Kochan, A., Werry, B., John, R., Prager, C., Schneider, J., & Kaindl, A. M. (2020). Early Onset, Long Illness Duration, Epilepsy Type, and Polypharmacy Have an Adverse Effect on Psychosocial Outcome in Children with Epilepsy. *Neuropediatrics*, 51(2), 164–169. <https://doi.org/10.1055/S-0039-3399529>
- World Health Organization. (2019). Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2019.