

---

## **Crises epilépticas em cuidados paliativos**

### **Introdução**

Em cuidados paliativos as crises epilépticas ocorrem em cerca de 13% dos casos [1]. Cerca de 25% a 50% dos doentes em cuidados paliativos que desenvolvem crises epilépticas têm metástases cerebrais. Dos doentes com tumores cerebrais primários, 20% a 45% apresentam-se com crises epilépticas ao diagnóstico e outros desenvolvem crises epilépticas à medida que o cancro progride. Curiosamente, os tumores de crescimento lento, como oligodendroglioma e astrocitoma de baixo grau, tendem a apresentar-se com crises epilépticas com mais frequência, com prevalência de 70% a 100%, do que os mais agressivos glioblastomas, com uma prevalência de 10% a 20% [1]. As mulheres parecem ter o dobro do risco de terem crises epilépticas.

As crises epilépticas podem ser causadas por lesões estruturais do cérebro ou por uma alteração sistémica. As alterações estruturais podem dever-se a tumores primários, metástases, abscessos, etc. As causas sistémicas incluem hipoxemia, hipoglicemia ou outras alterações metabólicas ou fármacos, devido ao seu efeito pró-convulsivante ou por diminuírem o limiar das crises epilépticas [1].

### **Classificação das crises epilépticas**

Uma crise epiléptica é uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a actividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona no cérebro [2]. Em primeiro lugar é necessário determinar se o evento tem as características de uma crise epiléptica e não é outra coisa. De seguida é necessário classificá-la num tipo de crise epiléptica. Agrupar as crises epilépticas em tipos pelas suas características é útil em termos de comunicação nos cuidados clínicos, no ensino e na investigação.

A mais recente classificação da International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 agrupa as crises epilépticas em grupos baseados no tipo de início, como de início focal, de início generalizado ou de início desconhecido. As crises epilépticas focais podem ocorrer com ou sem alterações da consciência, enquanto as crises epilépticas generalizadas envolvem no início redes bilaterais, alterações da consciência e são muitas vezes acompanhadas de actividade convulsiva generalizada [2].

Classificação operacional dos tipos de crises epilépticas ILAE 2017			
Início focal		Início generalizado	Início desconhecido
Consciente	Consciência alterada	<b>Motor</b> Tónico-clónica Clónica Tónica Mioclónica Mioclónica-tónico-clónica Atónica Espasmos epilépticos	<b>Motor</b> Tónico clónico Espasmos epilépticos
<b>Início motor</b> Automatismos Atónica Clónica Espasmos epiléticos Hipercinética Mioclónica Tónica			<b>Não motor</b> Paragem de actividade
<b>Início não motor</b> Autonómica Paragem de actividade Cognitiva Emocionais Sensoriais		<b>Não motor (Ausência)</b> Típica Atípica Mioclónica Mioclonia palpebral	Não classificável
Focal para tónico-clónica bilateral			

Outra classificação útil relaciona-se com a etiologia das crises epilépticas, classificando-as em provocadas e não provocadas [3]. As crises epilépticas provocadas ocorrem num contexto de alterações temporárias do cérebro resultantes de efeitos de toxinas ou medicações, como privação de álcool ou benzodiazepinas, infecções ou alterações metabólicas, como hiponatremia ou hipoglicemia. As crises epilépticas não provocadas são causadas por lesões cerebrais estruturais, como enfartes, hemorragias e tumores, ou resultarem de uma predisposição genética para crises epilépticas - epilepsias genéticas.

### Avaliação

A avaliação de um doente com cancro após a primeira crise epiléptica deve incluir uma história detalhada da crise: sensações anormais referidas pelo doente antes da crise; o estado de consciência e a descrição da actividade motora se a crise foi presenciada; se houve perda da continência de urina ou fezes; a duração da crise; a presença de confusão e/ou agitação [3]. Deve também rever-se as medicações em

curso e tratamentos recentes. O exame físico deve incluir o exame neurológico para detectar possíveis défices pós-ictais ou actividade convulsiva motora focal subtil persistente.

Deve obter-se uma imagem cerebral, idealmente uma RM com gadolínio e, se não for possível a RM, uma TAE com contraste deve ser feita, embora a RM com gadolínio tenha uma maior sensibilidade para detectar lesões cerebrais do que a TAE.

A avaliação laboratorial deve incluir hemograma, um painel metabólico completo e estudos toxicológicos. Quando indicado clinicamente, como quando há sinais meníngeos, apagamento das margens do disco óptico no exame do fundo do olho sugerindo hipertensão intracraniana, deve fazer-se uma punção lombar com pressão de abertura e estudo do líquido cefalorraquidiano, incluindo citologia e citometria de fluxo para avaliar doença leptomeníngea, mas só após os estudos de imagem para avaliar se há efeito de massa significativo e risco de herniação do parênquima [3]. Se houver suspeita de infecção, os estudos de imagem e do líquido cefalorraquidiano não devem atrasar o início de antibióticos empíricos.

Um electroencefalograma (EEG) está indicado quando um doente com cancro tem sintomas inexplicados ou confusão para excluir um estado epiléptico não convulsivo ou crises epilépticas subclínicas [3]. Nos doentes que voltaram ao seu estado de base, mas referem défices neurológicos intermitentes, como alterações da consciência, dificuldade em falar, parestesias intermitentes ou fraqueza, a monotorização por EEG prolongada pode ajudar a identificar uma correlação electroencefalográfica para essas ocorrências.

### **Crises epilépticas em doentes com cancro com lesões cerebrais**

As crises epilépticas são o sintoma de apresentação de cerca de 1/3 dos doentes com tumores cerebrais, primários e metastáticos [3]. Durante o curso da doença, muitos doentes com cancro têm crises epilépticas. Além das lesões cerebrais, as crises epilépticas podem ser uma consequência do tratamento, incluindo a cirurgia, a radioterapia e os tratamentos sistémicos. Cerca de 15% a 20% dos doentes submetidos a uma craniotomia têm crises epilépticas, a maioria ocorrendo no primeiro mês após a cirurgia., mesmo nos doentes a fazer anticonvulsivantes profilácticos. Embora se costume administrar

anticonvulsivantes profilaticamente por 1 a 2 semanas, faltam provas que apoiem esta prática. A irradiação craniana pode provocar necrose em 3% a 25% dos doentes, que muitas vezes se apresenta com crises epilépticas [3]. A necrose de radiação ocorre geralmente entre os 6 e os 18 meses após a irradiação.

As metástases do parênquima cerebral ocorrem em 10% a 30% dos doentes com cancro sistémico e, desses, 70% a 80% apresentam metástases múltiplas, especialmente o melanoma e o cancro do pulmão. Nos homens, o tumor primário mais frequente é o cancro do pulmão, em particular o de não pequenas células, enquanto nas mulheres é o cancro da mama, sobretudo o triplo negativo. Os melanomas têm uma grande tendência a metastizar para o cérebro e são mais epileptogénicas dado a alta frequência de hemorragias [3]. Em 10% a 40% dos doentes com metástases cerebrais as crises epilépticas são o sintoma de apresentação.

### **Crises epilépticas em doentes com cancro sem lesões cerebrais**

Quando os exames de imagem não revelam patologia intracraniana é necessário rever os tratamentos recentes e avaliar os doentes para uma causa sistémica.

Vários antineoplásicos sistémicos podem causar crises epilépticas. A cisplatina, 5-fluoracilo, ifosfamida, etoposido, o metrotexato intratecal e o blinatumumab podem associar-se a crises epilépticas; para estes fármacos não se usa profilaxia. A l-asparagínase pode causar crises epilépticas, mas não se usa profilaxia por rotina [3]. No tratamento com bussulfano, faz-se pré-medicação com um antiepiléptico (AE). A terapia de células T com receptor de antigénio quimérico (CAR-T) usada para o tratamento das leucemias linfocítica aguda e de linfomas refractários produzem neurotoxicidade caracterizada por afasia e encefalopatia, e frequentemente acompanhada por anormalidades do EEG e crises epilépticas, pelo que muitos protocolos indicam o tratamento profilático com anticonvulsivantes [3].

A imunossupressão causada pelos tratamentos antineoplásicos põe os doentes em risco de infeções do SNC com patógenos menos comuns, como o *Cryptococcus* e o herpes.

A hiponatremia pode causar crises epiléticas e pode ser causada por tumores envolvendo os pulmões, a pleura, o timo e o cérebro. A hiponatremia pode também ser secundária à síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética em doentes tratados com cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, alcalóides da vinca e imatinib [3]. A hipocalcemia, muitas vezes secundária a síndrome de necrose tumoral, a hiperglicemia que pode resultar dos corticosteróides, a hipoglicemia que pode resultar de um tumor produtor de insulina, podem causar crises epiléticas e, portanto, devem ser procuradas e corrigidas se ocorrerem.

Algumas síndromes paraneoplásicas, em especial as associadas a encefalite límbica, também podem causar crises epiléticas, as quais tendem a ser refractárias [3]. Muitas vezes os doentes não têm ainda um diagnóstico de cancro.

### **Profilaxia**

A profilaxia com AE nos doentes com tumores cerebrais, quer primários quer metastáticos, não se recomenda nos doentes que nunca tiveram crises epiléticas. As razões para esta recomendação são o risco relativamente baixo de desenvolverem crises epiléticas em muitos tumores, o risco potencial de efeitos indesejáveis e porque não diminuem o risco de crises epiléticas [1,3]. Contudo, em doentes de alto risco, como os que têm múltiplas metástases com risco hemorrágico, como o melanoma, carcinoma de células renais, carcinoma papilar da tireóide e cancro do testículo a profilaxia justifica-se [1].

Os doentes submetidos a radioterapia cerebral devem tomar dexametasona antes, durante e depois para evitar o edema secundário à irradiação, o qual pode causar crises epiléticas [1].

### **Tratamento**

O tratamento das crises epiléticas nos doentes com cancro e lesões cerebrais pode envolver tratamento antineoplásico se for indicado, mas é essencial usar anticonvulsivantes.

Uma única crise epilética não provocada num doente com um tumor cerebral necessita geralmente de AE indefinidamente.

Os princípios usados para escolher um AE são: eficácia, tolerabilidade, segurança, interações medicamentosas, comorbilidades e custo [3]. Não há estudos que estabeleçam a superioridade de um AE em relação aos outros nos doentes com cancro.

Muitos dos episódios de crises epilépticas são autolimitados, pelo que muitas vezes não há necessidade de medicação. Além da alteração de consciência pós-ictal, os AE, em particular as benzodiazepinas, podem alterar a consciência, por vezes prolongadamente. Os doentes devem ser agudamente tratados se uma crise epiléptica generalizada durar mais de 5 minutos ou se 2 ou mais crises epilépticas ocorrerem sem recuperação do nível de consciência pré-ictal entre as crises [4]. O primeiro passo, quando é necessário intervir, é a administração de benzodiazepinas, em geral midazolam. Não há recomendações formais em cuidados paliativos para as doses iniciais, mas pode ser preferível começar com doses baixas e eventualmente repeti-las, a usar inicialmente doses altas.

### **Estado epiléptico**

Tradicionalmente, crises epilépticas breves definem-se como durando menos de 5 minutos e crises epilépticas prolongadas as que duram entre 5 e 30 minutos [5]. O estado epiléptico define-se como mais de 30 minutos quer de actividade convulsiva contínua ou 2 ou mais crises epilépticas consecutivas sem recuperação completa da consciência entre as crises epilépticas. A definição de 30 minutos baseia-se na duração do estado epiléptico convulsivo que pode provocar lesões neurológicas permanentes. Como a maioria das crises epilépticas são breves e como uma vez que uma crise epiléptica que dure mais de 5 minutos é provável que seja prolongada, os protocolos de tratamento têm usado a definição de 5 minutos para minimizar o risco de as crises epilépticas atingirem os 30 minutos e os efeitos adversos associados ao uso inútil de intervenção em crises epilépticas breves autolimitadas [5].

O estado epiléptico pode apresentar-se de várias formas [5]:

- Estado epiléptico convulsivo consistindo em crises epilépticas tónico-clónicas repetidas e generalizadas

- Estado epiléptico não convulsivo em que as crises produzem um estado contínuo ou flutuante “crepúsculo epiléptico”
- Crises epilépticas focais parciais manifestadas como sinais focais motores, sintomas sensoriais focais ou alteração focal da função (ex. afasia) não associada a alteração da consciência.

Intervenções em ambiente hospitalar ou com profissionais treinados [adaptado da referência [5]

- Fase de estabilização (0 a 5 minutos)
  - Estabilizar o doente
  - O<sub>2</sub> por cânula nasal
  - Glicemia capilar
    - Se glicose < 60 mg/dL, dar 100 mg de tiamina e 50 mL de glicose hipertónica
  - Tentar acesso venoso e colher sangue para electrólitos, hematologia e, se apropriado, toxicologia e níveis de AE.
- Fase terapêutica inicial (5 a 20 minutos) - se a crise epiléptica continuar ao fim de 5 minutos
  - Midazolam IM - 10 mg em dose única, ou
  - Diazepam IV – 0,15-0,2 mg/kg/dose, máximo 10 mg/dose, pode repetir 1 vez
  - Se as opções anteriores não forem possíveis
    - Diazepam rectal – 0,2-0,5 mg/kg, máximo 20 mg, em dose única
- Segunda fase terapêutica (20 a 40 minutos) - se a crise epiléptica se mantiver ao fim de 20 minutos
  - Ácido valpróico IV – 40 mg/kg, máximo 3000 mg, dose única, ou
  - Levetiracetam IV – 60 mg/kg, máximo 4500 mg, dose única, ou
  - Fenobarbital IV – 15 mg/kg, dose única, se as opções anteriores não existirem
- Terceira fase terapêutica (40 a 60 minutos) – se a crise epiléptica se mantiver após 40 minutos
  - Repetir a segunda fase ou
  - Doses anestésicas de um dos seguintes agentes, com monitorização do EEG:
    - Tiopental

- Midazolam
- Pentobarbital
- Propofol

As indicações acima sugeridas são apenas indicativas e devem ser ajustadas ao estado do doente e não pretendem substituir o julgamento clínico ou estabelecer um protocolo para todos os doentes.

Nos doentes que estejam em casa ou em instalações sem profissionais treinados, a administração parentérica é mais difícil. No entanto, pode haver a possibilidade, mesmo assim, de administrar midazolam IM, como dito atrás. Se tal não for possível as opções são as seguintes:

- Midazolam bucal - 10 mg [6]
  - Deve-se retirar da ampola 10 mg para uma seringa e suportando a cabeça do doente com algo mole como o próprio braço livre, sem tentar imobilizar o doente, devendo apenas protegê-lo no caso de haver algum risco no local;
  - Abrir os lábios do doente e colocar o líquido entre os dentes e a bochecha, sem ter de abrir a mandíbula; deve administrar-se metade no lado esquerdo e metade no lado direito.
- Diazepam rectal (Stesolid®) – 10 mg

Um estudo comparando o midazolam bucal com o diazepam rectal mostrou que o midazolam foi mais eficaz do que o diazepam no controlo das crises epilépticas [6]. O diazepam rectal pode ser mais difícil de administrar nos doentes com crises epilépticas e é menos conveniente. Por isso, sempre que seja possível o midazolam deve ser o método a usar, reservando-se o diazepam rectal para quando o midazolam injectável não estiver disponível.

#### Tratamento de manutenção

Como foi dito atrás após uma crise epiléptica não provocada é necessário o uso dos AE indefinidamente. Há vários AE, os mais antigos como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital induzem o citocromo p450 e são designados como AE indutores de enzimas. Estes AE devem ser evitados porque interagem com muitos outros fármacos [3], acelerando o seu metabolismo e consequentemente a sua eficácia. Além



disso, a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital aumentam o risco de eritema e mesmo de síndrome de Stevens-Johnson nos doentes em tratamento simultâneo com radioterapia [3]. O ácido valpróico, pelo contrário é inibidor do citocromo p450, pelo que pode aumentar os níveis de alguns fármacos e pode causar hepatotoxicidade e trombocitopenia.

Os AE mais recentes, sem ou com mínima acção sobre as enzimas, não interferem significativamente com outros fármacos. No entanto, ocorrem efeitos indesejados em 30% a 40% dos doentes, mais comuns em doentes com tumores cerebrais [3]. Globalmente, os estudos mostram que em média 23,8% dos doentes com tumores cerebrais têm efeitos indesejados com os AE suficientemente graves para necessitarem de mudança de AE. Os efeitos mais comuns são alterações cognitivas, náuseas e vômitos, alterações do comportamento, elevação das enzimas hepáticas, mielossupressão, ataxia e eritema [3]. Esses efeitos podem reduzir a percepção dos doentes da sua qualidade de vida mais do que o controlo das crises. Por esse motivo é necessário estar atento a esses efeitos sobretudo no início do tratamento e durante a titulação da dose.

Cerca de 50% dos doentes com epilepsia devido a tumores respondem adequadamente a um AE. A não adesão aos AE é a principal causa de crises irruptivas e de estado epiléptico [3]. Os níveis séricos dos AE têm um papel limitado no tratamento da epilepsia, mas podem ser úteis para avaliar a não adesão ou se houver dúvidas sobre se certos sintomas são devidos a toxicidade dos AE, porque é mais provável que os sintomas se possam dever a toxicidade se os níveis forem altos. Se houver uma crise irruptiva a dose do AE único deve ser optimizada antes de se mudar para outro AE ou adicionar outro agente. Depois, se se usar uma combinação de 2 AE e se esta falhar, usa-se um terceiro, mas chegados a este ponto, é improvável que o doente fique livre de crises epilépticas só com AE [3].

O valproato é superior a vários outros AE e, num estudo, verificou-se que o não conseguir manter os doentes livres de crises epilépticas com o valproato foi o mais importante preditor de fármaco-resistência num grupo de doentes com epilepsia idiopática generalizada [7]. O valproato pode provocar vários efeitos indesejados, sendo os mais relevantes em cuidados paliativos o tremor relacionado com a dose,

hepatotoxicidade, pancreatite, trombocitopenia e hiperamonemia, pode ainda provocar queda de cabelo, aumento do peso e aumento do risco de perda óssea e teratogenia [8]. As doses geralmente usadas por via oral vão de 1200 a 2400 mg [4]. Nos doentes a quem o fármaco não pode ser administrado por via oral, é possível preparar na farmácia hospitalar supositórios e administrá-lo por via rectal [9]. Pode também ser administrado em infusão contínua por via SC com uma relação para via oral de 1:1. Pode ser diluído em cloreto de sódio a 0,9% ou em glicose a 5% e não deve ser combinado com outros fármacos [10]. Está contra-indicado nos doentes com doença hepática activa e a dose pode ter de ser reduzida em doentes com insuficiência renal.

O levetiracetam é outro AE frequentemente usado em primeira linha para o tratamento de manutenção nos doentes com crises epilépticas. As interacções medicamentosas clinicamente significativas são improváveis. Efeitos indesejados muito comuns são a fadiga, sonolência e cefaleias e são também comuns ataxia, tremor, tonturas, diplopia, distúrbios de atenção, alterações do comportamento, depressão, insónia, dor abdominal, dispepsia, náuseas e vómitos, eritema, prurido e trombocitopenia [11]. Pode haver também ideação suicida, como com outros AE. A dose inicial é de 250 a 500 mg por via oral 2 vezes por dia e, se necessário, aumenta-se 250 a 500 2 vezes por dia a cada 2 semanas; a dose máxima é de 1500 mg 2 vezes por dia. As formas de libertação modificada permitem a administração da dose diária uma vez por dia. Nos doentes sem via oral disponível pode administrar-se por via SC 2 vezes por dia diluído em 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% e infundido durante 30 minutos. Pode também ser administrado em infusão contínua. Por infusão contínua, embora não haja dados formais de compatibilidade laboratorial, é visualmente compatível com haloperidol, butilescopolamina, levomepromazina, metamizol, metadona, metoclopramida, midazolam, morfina, oxicodona e ranitidina [11]. Em 5% dos doentes ocorrem reacções cutâneas locais. O levetiracetam é largamente excretado inalterado por via renal, devendo a dose ser reduzida em doentes com insuficiência renal em função da depuração da creatinina em mL/min/1,73m<sup>2</sup>, segundo a fórmula de Cockcroft-Gault: >80 – 500 a 1500, 2x/d; 50-80 – 500 a 1000, 2x/d; 30-49 – 250 a 750, 2x/d; <30 – 250 a 500, 2x/d. Nos doentes em

hemodiálise ou em diálise peritoneal pode dar-se 750 mg no primeiro dia de tratamento e 500 a 1000 mg 1x/d; após cada sessão de hemodiálise pode considerar-se dar 250 a 500 mg como dose suplementar imediatamente a seguir ou administrar a dose diária a seguir à sessão. Na insuficiência hepática não é necessário reduzir a dose porque não tem metabolismo hepático e não se liga às proteínas.

O midazolam SC nos doentes que não podem tomar medicação oral pode ser uma boa opção. Pode iniciar-se com 15 mg em infusão contínua e ir aumentado de acordo com a resposta, geralmente até 30 a 60 mg por dia. Para mais informações sobre o midazolam ver também “Midazolam” neste blog.

O fenobarbital pode também ser administrado por via SC em infusão contínua nos doentes que não podem fazer medicação oral e se midazolam for ineficaz. Devem evitar-se os bólus SC porque o pH é de 10 a 11 e podem causar necrose tecidual. Está contraindicado nas insuficiências renal e hepática graves e quando moderadas deve usar-se a dose mínima eficaz e monitorizar para efeitos indesejadas [12]. No entanto, não há contraindicações absolutas nos últimos dias de vida. Dado ser indutor de várias enzimas do citocromo P450, o fenobarbital interage com múltiplos fármacos. Pode causar múltiplos efeitos indesejados, como sonolência, ataxia, confusão, depressão respiratória, excitação paradoxal, irritabilidade, inquietação e delirium. Por infusão subcutânea contínua pode administrar-se 200 a 400 mg e aumentar a dose se for necessário. Deve diluir-se cada 200 mg (1 mL) com pelo menos 10 mL de água para injeção ou cloreto de sódio a 0,9%; mas, doses de 1600 mL ou menores têm sido administradas por infusão SC diluídas em 17 mL de cloreto de sódio a 0,9%. Por via IM deve ser dada sem diluição. O fenobarbital é incompatível com a maioria dos fármacos, pelo que deve ser administrado numa via separada.

Existem muitos outros AE, mas os fármacos descritos acima são, em geral, suficientes para controlar os doentes com crises epiléticas em cuidados paliativos. No entanto, se um doente estiver a fazer um ou mais AE e estiver controlado com efeitos indesejados aceitáveis, enquanto puder tomar a medicação oral, deve manter-se. Só é necessário mudar se o doente deixar de poder engolir.

## Referências

1. Tradounsky G. Seizures in palliative care. *Can Fam Physician* 2013;59:951-955.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*.2017;58:522-530.
3. Castro LNG, Milligan TA. Seizures in Patients with Cancer. *Cancer* 2020;126:1379-1389.
4. Grönheit W, Popkirov S, Wehner T, Schlegel U and Wellmer J. Practical Management of Epileptic Seizures and Status Epilepticus in Adult Palliative Care Patients. *Front Neurol* 2018; 9:595.
5. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48–61.
6. Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizure or status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;124:99–103.
7. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives. *Acta Epileptologica* 2021;3:22.
8. Milligan TA. Epilepsy: A Clinical Overview. *Am J Med* 2021;134:840–847.
9. Vajda FJE, Symington GR, Bladin PF. Rectal Valproate in intractable Status epilepticus. *Lancet Neurol.* (1977) 359–360.
10. The Use of Subcutaneous Sodium Valproate in Palliative Medicine. <https://olh.ie/wp-content/uploads/2023/03/The-Use-of-Subcutaneous-Sodium-Valproate-in-Palliative-Medicine.pdf> (consultado em 20/11/2023).
11. Howard P, Remi J, Remi C, et al. Levetiracetam. *J Pain Symptom Manage* 2018;56:645-649.
12. Scottish Palliative Care Guidelines. Phenobarbital. <https://rightdecisions.scot.nhs.uk/scottish-palliative-care-guidelines/medicine-information/phenobarbital-phenobarbitone/> (consultado em 20/11/2023).