

Antiepilepticos

Anticonvulsivantes

Prof. Herval de Lacerda Bonfante
Departamento de Farmacologia



Roteiro da Aula

- Epilepsia e terapia anticonvulsivante
- Classificação das crises epilépticas
- Principais fármacos antiepilepticos
- Usos terapêuticos e efeitos adversos
- Mensagem final – pontos importantes

Fármacos Antiepilepticos - Anticonvulsivantes

Tratamento das Convulsões

Epilepsia

Convulsão

Crises epilépticas com manifestações motoras.
Termo popular, não oficial, usado para significar atividade motora substancial durante uma crise.
A palavra “convulsão” não faz parte da classificação de crises de 2017, mas sem dúvida persistirá no uso popular.

Fisher RS et. Al. Epilepsia 2017;58(4):531-42

Epilepsia

Doença encefálica → crises epilépticas
 Crise epiléptica: manifestação clínica de uma excitação e sincronização neuronal excessiva e anormal.
 ≥ duas crises, não provocadas.
 > 24h de intervalo entre elas.

Fisher RS et. Al. Epilepsia 2017;58(4):531-42.

Epilepsia

Aproximadamente 0,5 - 1% da população
 Origem genética (idiopática)
 Após lesão cerebral (AVE, infecção, tumor)
 Doença neurológica

Rang & Dale. Farmacologia, 9^a ed.: GEN,2020

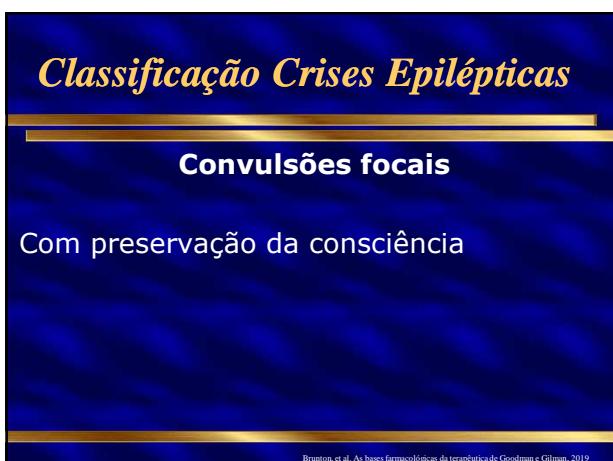
Epilepsia

Crises focais ou generalizadas
Perda da consciência (formação reticular envolvida)
Terapia medicamentosa atual eficaz em cerca de 70% dos pacientes

Rang & Dale. Farmacologia, 9^a ed.: GEN,2020

Epilepsia - Patogenia

Aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios
Comprometimento da transmissão inibitória
Propriedades elétricas anômalas das células afetadas



Classificação Crises Epilépticas

Convulsões focais (início)

Evoluindo para tônico clônicas (generalizada)

Brunton, et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman, 2019

Classificação Crises Epilépticas

Generalizadas

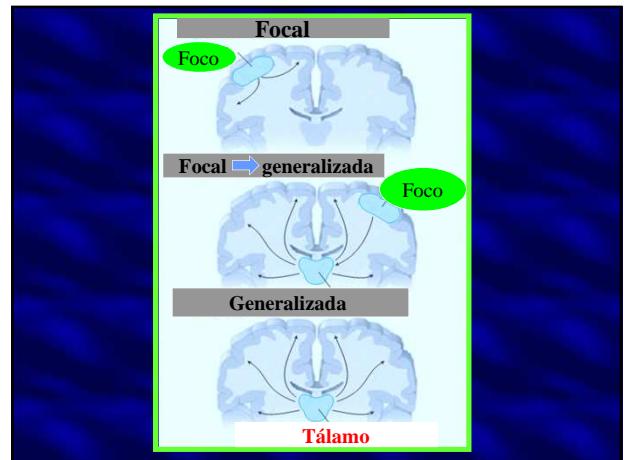
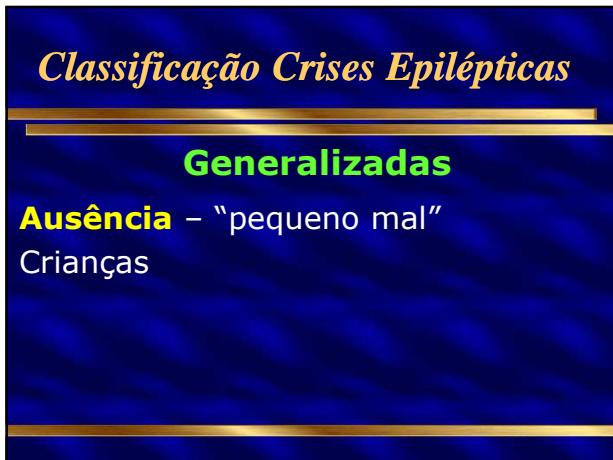
Vários Tipos



Classificação Crises Epilépticas

Generalizadas

Tônico clônicas – “grande mal epiléptico”



Fases da Crise Convulsiva Tônica Clônica – Grande Mal



Crise convulsiva – Posição Lateral



Fármacos Antiepilepticos Convencionais

Barbitúricos: fenobarbital

Hidantoinas: fenitoína

Carbamazepina

Valproato - ácido valproico e valproato de sódio

Benzodiazepínicos: Diazepam e Clonazepam

Fármacos Antiepilepticos

Etossuximida

Gabapentina

Lamotrigina

Topiramato

Mecanismo de Ação

Principais

- 1) Potencialização da ação do GABA
- 2) Inibição da função dos canais de sódio
- 3) Inibição da função dos canais de cálcio

*Outros possíveis mecanismos: glutamato

Mecanismo de Ação

Potencialização da ação do GABA

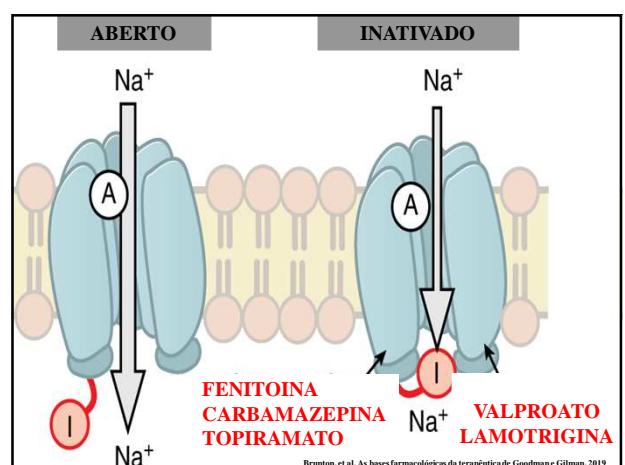
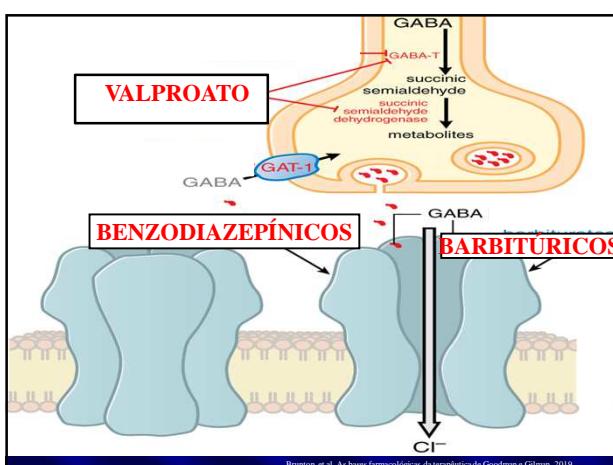
Fenobarbital e benzodiazepínicos
* Valproato (\uparrow síntese e \downarrow metabolismo)

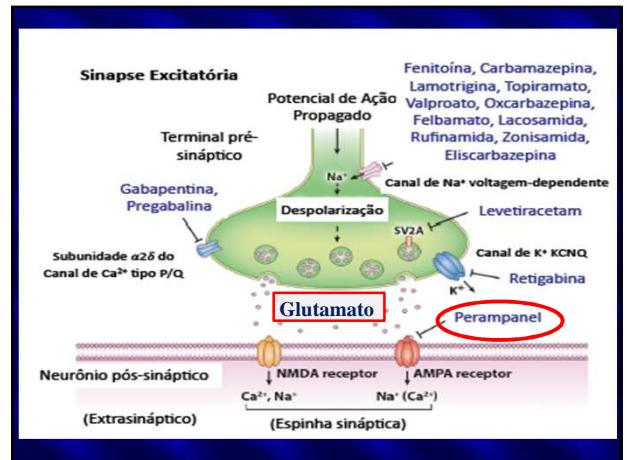
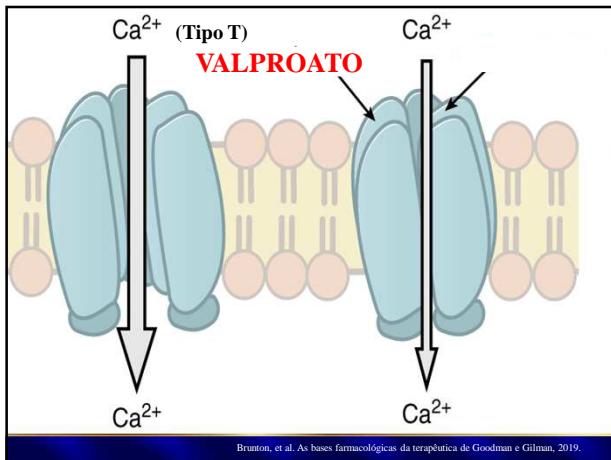
Inibição da função dos canais de sódio

Fenitoina, carbamazepina, valproato, lamotrigina, topiramato, Levetiracetam

Inibição da Função dos canais de cálcio

Etoosuximida, valproato e gabapentina





Barbitúricos

Fenobarbital - Gardenal®

Possui largo espectro de ação

Uso de longa data

Eficaz – alterações cognitivas

Atualmente uso mais limitado

Efeitos Adversos

Sonolência (mais frequente)

Indução enzimática CYP famílias 2C e 3A do sistema P450

crianças: hiperatividade e irritabilidade

Idosos: agitação e confusão

Anemia megaloblástica (deficiência de ácido fólico)

Osteomalácia (↑ met. Vit D e ↓ absorção Ca++)

Efeitos Adversos

Contratura de Dupuytren



**Espessamento fáscia palmar.
Contratura em flexão.**

Fenitoina

Fenitoina – (hidantol®)

Não sedativo

Eficaz

Uso de longa data

Uso no estado de mal epiléptico

Rihak S et al. Rev Bras Ortop. 2013;48(6):545-553.

Efeitos Adversos

Hirsutismo e hiperplasia da gengiva (20% dos pacientes)
 Osteomalácia → alteração do metabolismo de Vitamina D e
 ↓ absorção de Ca++
 ↑ metabolismo de vitamina K
 Anemia (deficiência de ácido fólico)
 Disfunção cerebelar → ataxia, nistagmo e vertigem (dose tóxica)

Carbamazepina

Carbamazepina -Tegretol®

Usado no tratamento de neuralgia do trigêmeio
Transtorno bipolar

Efeitos Adversos

Sonolência
 Visão turva, diplopia e ataxia
 Anemia aplásica e agranulocitose

Valproato

Valproato - ácido valproico e valproato de sódio
Divalproato: Proporção 1:1
Forma ativa: íon valproato
Profilaxia de enxaqueca
Transtorno bipolar

Valproato - Apresentações

- Ácido valproico ou valproato de sódio – Depakene®
- Valproato de sódio - Valpakine®
- Divalproato de sódio - Depakote®

Efeitos Adversos

Inibe a atividade de enzimas do sistema microsomal → Elevação dos níveis de drogas metabolizadas pelo fígado

Hepatopatia (aumento de enzimas hepáticas (TGO e TGP))

Efeitos Adversos Graves dos Antiepilepticos

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET).

DRESS - "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms."

(síndrome de hipersensibilidade com eosinofilia e sintomas sistêmicos).

Efeitos Adversos Graves dos Antiepilepticos



SSJ



NET

Criado RFJ Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(3):110-128

Usos Terapêuticos

Manutenção – tratamento crônico

Estado de mal epiléptico

Usos Terapêuticos - Manutenção

Crises Tônico - clônicas

Ausência

Focais

*Decisão individualizada

Retirada dos Fármacos Antiepilépticos

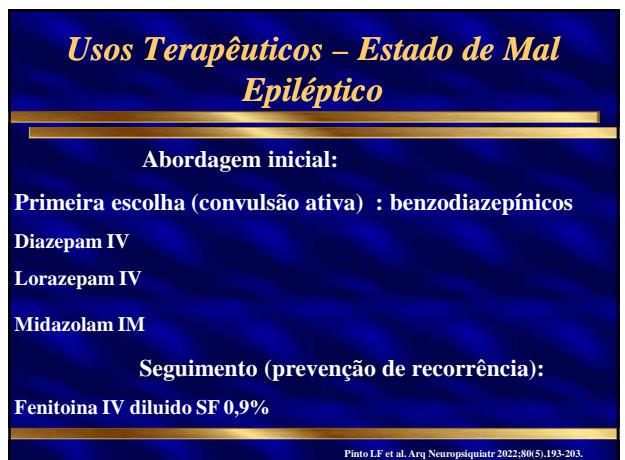
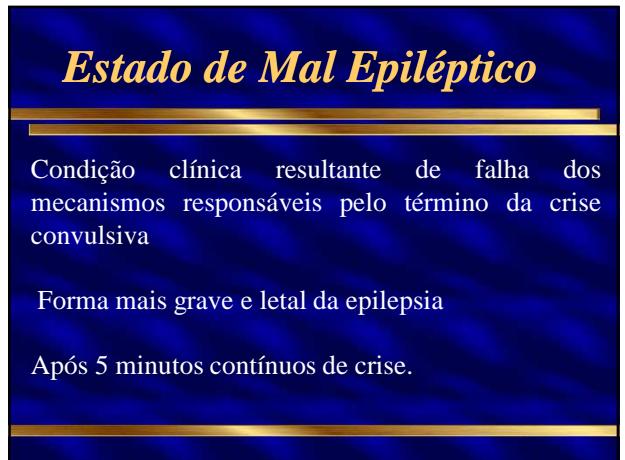
Após 2-4 anos sem recorrência das crises, com exame de imagem e EEG favoráveis

Fármacos Antiepilépticos e Gravidez



Lamotrigina

Levetiracetam



Mensagem Final – Pontos Importantes

Importância dos fármacos antiepilepticos na prática clínica.

Conhecimento do mecanismo de ação e efeitos adversos.

Tratamento de manutenção.

Tratamento do estado de mal epiléptico.