

# *Antiepilépticos*

## Anticonvulsivantes

Prof. Herval de Lacerda Bonfante  
Departamento de Farmacologia



## *Roteiro da Aula*

Epilepsia e terapia anticonvulsivante

Classificação das crises epilépticas

Principais fármacos antiepilépticos

Usos terapêuticos e efeitos adversos

Mensagem final – pontos importantes

## *Fármacos Antiepilépticos - 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 epiléticas

Crise epilética: 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, 9ª 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, 9ª ed.: GEN, 2020

## ***Epilepsia - Patogenia***

**Aumento da transmissão de aminoácidos excitatórios**

**Comprometimento da transmissão inibitória**

**Propriedades elétricas anômalas das células afetadas**

## ***Epilepsia***

**Anticonvulsivantes**

**Ou**

**Antiepilépticos**

## ***Classificação Crises Epilépticas***

**Tipo de Convulsão**

**Convulsões focais**

**Convulsões generalizadas**

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

## ***Classificação Crises Epilépticas***

**Convulsões focais**

Com preservação da consciência

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

## ***Classificação Crises Epilépticas***

**Convulsões focais**

Com depressão do nível de consciência

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

## *Classificação Crises Epilépticas*

### **Convulsões focais (início)**

Evoluindo para tônico clônicas  
(generalizada)

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

## *Classificação Crises Epilépticas*

### **Generalizadas**

Vários Tipos

## *Classificação Crises Epilépticas*

### **Generalizadas**

Ausência

Tônico-Clônica

**Perda da consciência**

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

## *Classificação Crises Epilépticas*

### **Generalizadas**

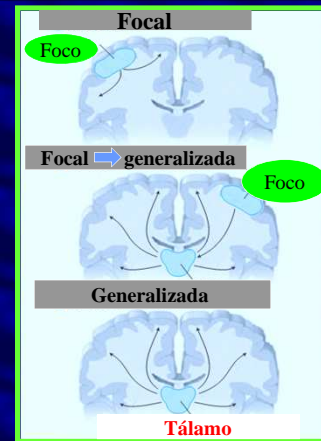
**Tônico clônicas** – “grande mal  
epiléptico”

## *Classificação Crises Epilépticas*

### **Generalizadas**

**Ausência** – “pequeno mal”

Crianças



## *Fases da Crise Convulsiva Tônica Clônica – Grande Mal*

### **Fase Tônica**



## *Fases da Crise Convulsiva Tônica Clônica – Grande Mal*

### **Fase Clônica**



## *Fases da Crise Convulsiva* *Tônica Clônica – Grande Mal*



## *Crise convulsiva – Posição Lateral*



## *Fármacos Antiepilépticos* *Convencionais*

**Barbitúricos:** fenobarbital

**Hidantoínas:** fenitoína

**Carbamazepina**

**Valproato** - ácido valproico e valproato de sódio

**Benzodiazepínicos:** Diazepam e Clonazepam

## *Fármacos Antiepilépticos*

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

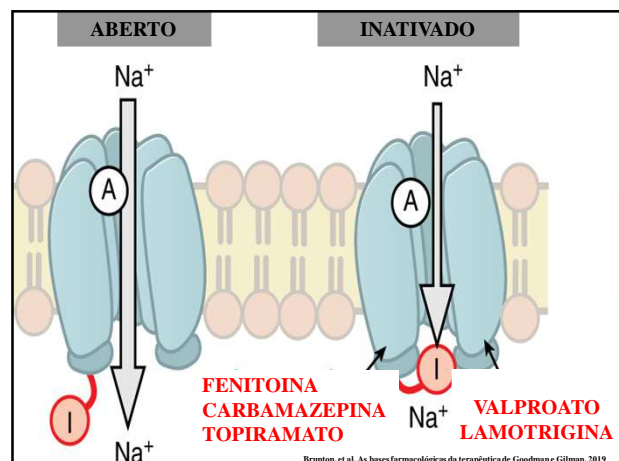
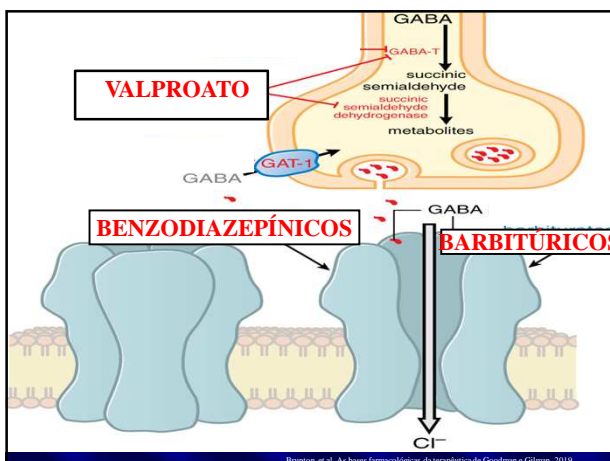
\* Valproato (↑ síntese e ↓ metabolismo)

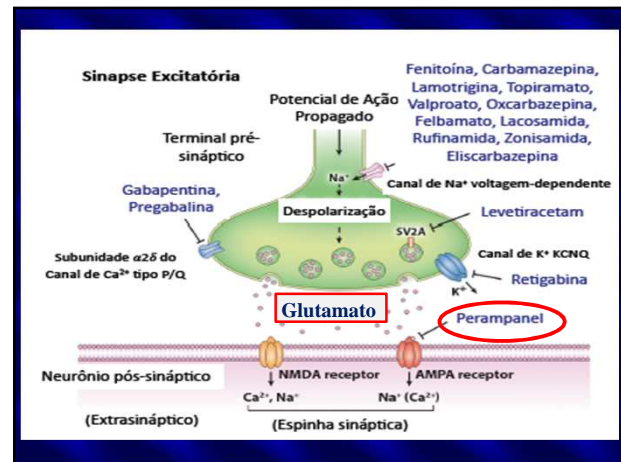
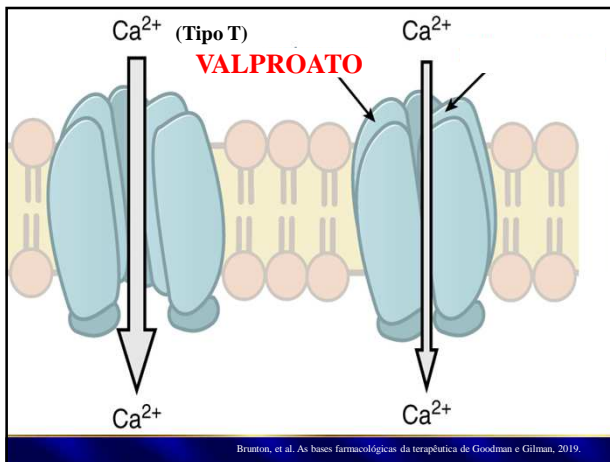
### Inibição da função dos canais de sódio

Fenitoina, carbamazepina, valproato, lamotrigina, topiramato, Levetiracetam

### Inibição da Função dos canais de cálcio

Etossuximida, valproato e gabapentina





## Farmacocinética

### Via Oral

Uso crônico  
Vários fármacos

### Via venosa: Estado de Mal Epilético

Uso agudo: Diazepam e Fenitoina

## Principais Fármacos Antiepilepticos

**Barbitúricos:** fenobarbital

**Hidantoínas:** fenitoina

**Valproato** - ácido valproico e valproato de sódio

**Benzodiazepínicos:** Diazepam e Clonazepam

## *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.

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

## *Fenitoina*

**Fenitoina – (hidantal®)**

**Não sedativo**

**Eficaz**

**Uso de longa data**

**Uso no estado de mal epiléptico**

## *Efeitos Adversos*

Hirsutismo e hiperplasia da gengiva (20% dos pacientes)  
Osteomalácia → alteração do metabolismo de Vitamina D e  
↓ absorção de  $\text{Ca}^{++}$   
↑ 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  
trigêmio**

**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 Antiepilépticos

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 Antiepilépticos



SSJ



NET

Citado RFI Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(3):110-128

## ***Usos Terapêuticos***

Manutenção – tratamento crônico

Estado de mal epilético

## ***Usos Terapêuticos - Manutenção***

**Crises Tônico - clônicas**

**Ausência**

**Focais**

\*Decisão individualizada

## ***Retirada dos Fármacos Antiepiléticos***

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

## ***Fármacos Antiepiléticos e Gravidez***



Lamotrigina

Levetiracetam

## *Fármacos Antiepilépticos no Idoso*

Lamotrigina

Levetiracetam

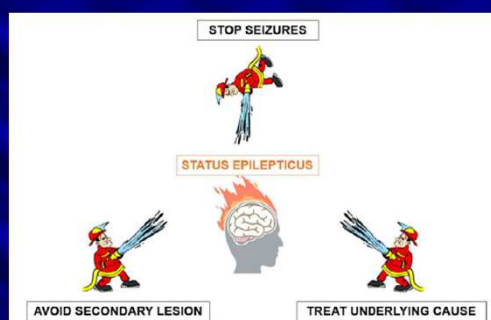
## *Estado de Mal Epiléptico*

Condição clínica resultante de falha dos mecanismos responsáveis pelo término da crise convulsiva

Forma mais grave e letal da epilepsia

Após 5 minutos contínuos de crise.

## *Estado de Mal Epiléptico*



Pinto LF et al. Arq Neuropsiquiatr 2022;80(5):193-203

## *Usos Terapêuticos – Estado de Mal Epiléptico*

Abordagem inicial:

Primeira escolha (convulsão ativa) : benzodiazepínicos

Diazepam IV

Lorazepam IV

Midazolam IM

Seguimento (prevenção de recorrência):

Fenitoína IV diluído SF 0,9%

Pinto LF et al. Arq Neuropsiquiatr 2022;80(5):193-203.

### ***Mensagem Final – Pontos Importantes***

---

Importância dos fármacos antiepilépticos na prática clínica.

Conhecimento do mecanismo de ação e efeitos adversos.

Tratamento de manutenção.

Tratamento do estado de mal epilético.

---