

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Carlos Henrique Nunes Batista

**EPILEPSIA: UMA ANÁLISE ENTRE A FARMACOTERAPIA
CONVENCIONAL E OS NOVOS TRATAMENTOS COM
PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS DA *CANNABIS SATIVA***

São Paulo

2016

Carlos Henrique Nunes Batista

**EPILEPSIA: UMA ANÁLISE ENTRE A FARMACOTERAPIA
CONVENCIONAL E OS NOVOS TRATAMENTOS COM
PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS DA *CANNABIS SATIVA***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a. Dra. Ana Yára Serrano Gomes, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2016

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Batista, Carlos Henrique Nunes

Epilepsia: uma análise entre a farmacoterapia convencional e os novos tratamentos com princípios ativos isolados da Cannabis sativa / Carlos Henrique Nunes Batista. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2016.

84 p.

Orientação de Ana Yára Serrano Gomes

Trabalho de Conclusão de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2016.

1. Anticonvulsivantes 2. Cannabis sativa 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 4. Epilepsia 5. Qualidade de vida
I. Gomes, Ana Yára Serrano II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.856

Carlos Henrique Nunes Batista

**EPILEPSIA: UMA ANÁLISE ENTRE A FARMACOTERAPIA
CONVENCIONAL E OS NOVOS TRATAMENTOS COM
PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS DA *CANNABIS SATIVA***

São Paulo, 28 de novembro de 2016

Professora orientadora: Profa. Dra. Ana Yára Serrano Gomes

Professor examinador: Prof. MSc. Valter Luiz da Costa Junior

Resumo

A epilepsia é uma doença mundial a qual as crises epiléticas são uma das principais características desta doença. Vários tratamentos foram desenvolvidos com o intuito de controlar as crises que prejudicam a qualidade de vida das pessoas, tendo em vista que a frequência das crises pode variar de paciente para paciente. Os tratamentos disponíveis no mercado variam os modos de ação para tentar abordar da melhor forma possível através do tratamento da determinada epilepsia desenvolvida, pelo controle das crises epiléticas. Porém muitos dos fármacos desenvolvidos para este fim possuem reações adversas importantes, tendo como exemplo ansia, náuseas, sedação e etc. Além disso, muitos pacientes têm desenvolvido mecanismos de resistência destes fármacos perdendo a sua ação no organismo. A partir deste pensamento, tratamentos alternativos surgiram com o intuito de diminuir esses efeitos, como o tratamento com *Cannabis sativa*. Por meio de estudos, foi visto que os princípios ativos da *Cannabis sativa* como o CBD e o THC apresentam uma característica de serem antiepiléticos, e com uma baixa porcentagem de efeitos adversos assim diminuindo a frequência das crises e consequentemente melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras chaves: 1. Anticonvulsivantes 2. *Cannabis sativa* 3. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos 4. Epilepsia 5. Qualidade de vida.

Abstract

Epilepsy is a worldwide disease which seizures are one of the main characteristics of this disease. Several treatments have been developed in order to control seizures that impair quality of life, given that the frequency of seizures can vary from patient to patient. The treatments available on the market vary the mechanisms of action to try to address the best possible way through the treatment of certain developed epilepsy, the seizure control. However, many of the drugs developed for this purpose have important adverse reactions taking as an example anxiety, nausea, sedation, etc. Moreover, many patients have developed resistance mechanisms of these drugs lose their action in the body. From this thought, alternative treatments have emerged in order to reduce these effects, such as treatment with *Cannabis sativa*. Through studies, it was shown that the active principle of *Cannabis sativa* as the CBD and THC have a characteristic of being anti-epileptics, and a low percentage of adverse effects thereby decreasing the seizure frequency and, consequently improving the quality of life of patients.

Key words: 1. Anticonvulsant 2. *Cannabis sativa* 3. Side effect and adverse reaction of drugs 4. Epilepsy 5. Quality of life.

Lista de figuras

Figura 1 – Córtex cerebral – vista medial e vista lateral.....	15
Figura 2 – Potencial de ação com curvas de condutância para Na^+ (G_{Na}) e o K^+ (G_{K}).....	20
Figura 3 – Gráfico demonstrando o potencial de ação no neurônio.....	21
Figura 4 – Estrutura química dos mediadores químicos.....	22
Figura 5 – Sinapse inibitória.....	23
Figura 6 – Canais NMDA e AMPA.....	23
Figura 7 – Sinapse excitatória.....	24
Figura 8 – Síntese e metabolismo do glutamato e do GABA.....	25
Figura 9 – Eletroencefalograma das fases das convulsões tônico – clônica....	28
Figura 10 – Registro eletroencefalográfico das principais crises epilépticas....	31
Figura 11 – Principais mecanismos de ação dos antiepiléticos.....	34
Figura 12 – Estrutura química do fenobarbital e clonazepam.....	35
Figura 13 – Estrutura do canal de cloreto e seus principais ligantes.....	36
Figura 14 – Mecanismo de ação de alguns dos principais fármacos.....	36
Figura 15 – Prolongamento da inativação dos canais de Na^+	38
Figura 16 – Estrutura química dos fármacos fenitoína e carbamazepina.....	38
Figura 17 – Inibição da corrente de Ca^+ realizada pela etoxussmida e valproato.....	40
Figura 18 – Estrutura química da etoxussimida.....	40
Figura 19 – Estrutura química do Ácido valpróico.....	41
Figura 20 – Estrutura química do topiramato.....	42
Figura 21 – Estrutura química da tiagabina.....	43
Figura 22 – Mecanismo de ação da vigabatrina, valproato e tiagabina.....	44
Figura 23 – Estrutura química do levetiracetam.....	44

Figura 24 – Estruturas químicas dos agonistas de receptor em comparação ao GABA	45
Figura 25 – Topografia da subunidade $\alpha 2\delta$ -1.....	46
Figura 26 – Estrutura química da lamotrigina.....	48
Figura 27 – Estrutura química do felbamato.....	50
Figura 28 – Estrutura química da zonisamida.....	50
Figura 29 - Representação dos mecanismos de resistência	59
Figura 30 – Representação do processamento dos corpos cetônicos no fígado e no cérebro.....	65
Figura 31 – Estrutura química do THC e do canabidiol respectivamente.....	67
Figura 32 – Mecanismo de ação dos canabinóides.....	69
Figura 33 – Estrutura química do 2 – araquidonoil glicerol e da anandamida.....	70

Lista de fluxogramas

Fluxograma 1 – Representação esquemática dos tipos de epilepsia.....	26
Fluxograma 2 – Fisiopatogenia da epilepsia tônico-clônica.....	27
Fluxograma 3 – Mecanismo de crises de ausência.....	29
Fluxograma 4 – Crises parciais ou focais.....	30
Fluxograma 5 – Fármacos mais utilizados nas crises epiléticas.....	32
Fluxograma 6 – Principais reações adversas associado com os fármacos.....	51
Fluxograma 7 – Estratégia geral para a escolha do tipo de tratamento a ser abordado.....	54
Fluxograma 8 – Representação esquemática dos mecanismos de resistência na epilepsia.....	60
Fluxograma 9 – Relação das alterações nos canais e o potencial de ação.....	61

Lista de Quadros

Quadro 1 – Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos.....	33
Quadro 2 – Alterações genéticas ligadas aos canais iônicos na fisiopatogenia das epilepsias.....	63

Lista de gráficos

- Gráfico 1 – Porcentagem de redução da frequência das crises seis meses depois da associação com gabapentina.....47
- Gráfico 2 – Porcentagem do número de crises epiléticas antes e depois da introdução da lamotrigina ao tratamento.....49
- Gráfico 3 – Relação entre o tipo de tratamento e a crise epilética.....55
- Gráfico 4 – Utilização dos fármacos e relação ao tempo analisando a prescrição anterior e as terapias aplicadas nas datas de hoje...56
- Gráfico 5 – Tipos de crises e respostas com a dieta cetogênica.....65
- Gráfico 6 – Melhora da frequência das crises epiléticas após implantação da dieta cetogênica.....66
- Gráfico 7 – Representação gráfica de diferentes parâmetros com doses crescentes de CBD, mostrando o possível potencial terapêutico da *Cannabis sativa*.....72
- Gráfico 8 – Análise gráfica mostrando que o CBD atenua convulsões do lobo temporal quando induzidas por pilocarpina.....73
- Gráfico 9 - Análise gráfica mostrando que o CBD atenua convulsões do parciais quando induzidas por penicilina.....74

Lista de tabelas

Tabela 1 – Efeito indutor e inibidor das principais DAE nas enzimas hepáticas.....	52
Tabela 2 – Fármacos comumente utilizados para as determinadas epilepsias.....	55
Tabela 3 – Protocolos clínicos para tratamento das epilepsias de acordo com o ministério da saúde do Brasil.....	57
Tabela 4 – Localização dos receptores canabinóides no cérebro e funções associadas a estas áreas	70

Lista de abreviaturas

2-AG	2-araquidonoil glicerol
AMPA	Ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
Ca ²⁺	Cálcio
CBD	Canabidiol
Cl ⁻	Cloreto
DAE	Drogas antiepilépticas
EAI	Epilepsia de ausência infantil
EEG	eletroencefalograma
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
Fig.	Figura
GABA	Ácido Gama - aminobutirico
GABA-T	GABA transaminase
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico
Glu	Glutamato
K ⁺	Potássio
Na ⁺	Sódio
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
PTZ	Pentilenotetrazol
SNC	Sistema nervoso central
SSA	Semialdeido succínico
SSADH	Semialdeido succínico desidrogenase
THC	Δ -9-tetraidrocanabidiol
VOC	Canal operado por voltagem

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivos gerais	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. METODOLOGIA	18
4. DESENVOLVIMENTO	19
4.1 Potencial de ação no neurônio.....	19
4.2 Neurotransmissores envolvidos na fisiopatogenia	22
4.3 Fisiopatogenia da epilepsia.....	25
4.4 Farmacoterapia convencional para o tratamento das crises epiléticas .	31
4.4.1. Substâncias que atuam por um mecanismo de ação.....	35
4.4.2 Substâncias que atuam por mais de um mecanismo de ação	41
4.5 Reações adversas dos DAE	51
4.6 Protocolos de tratamento das crises epiléticas	53
4.7 Epilepsias refratárias.....	58
4.7.1 As canalopatias e as epilepsias	60
4.8 Dieta cetogênica	64
4.9 Potencial terapêutico dos derivados da <i>Cannabis sativa</i>	67
4.9.1 Mecanismo de ação nas epilepsias	68
5. CONCLUSÃO	76
6. REFERÊNCIAS	77

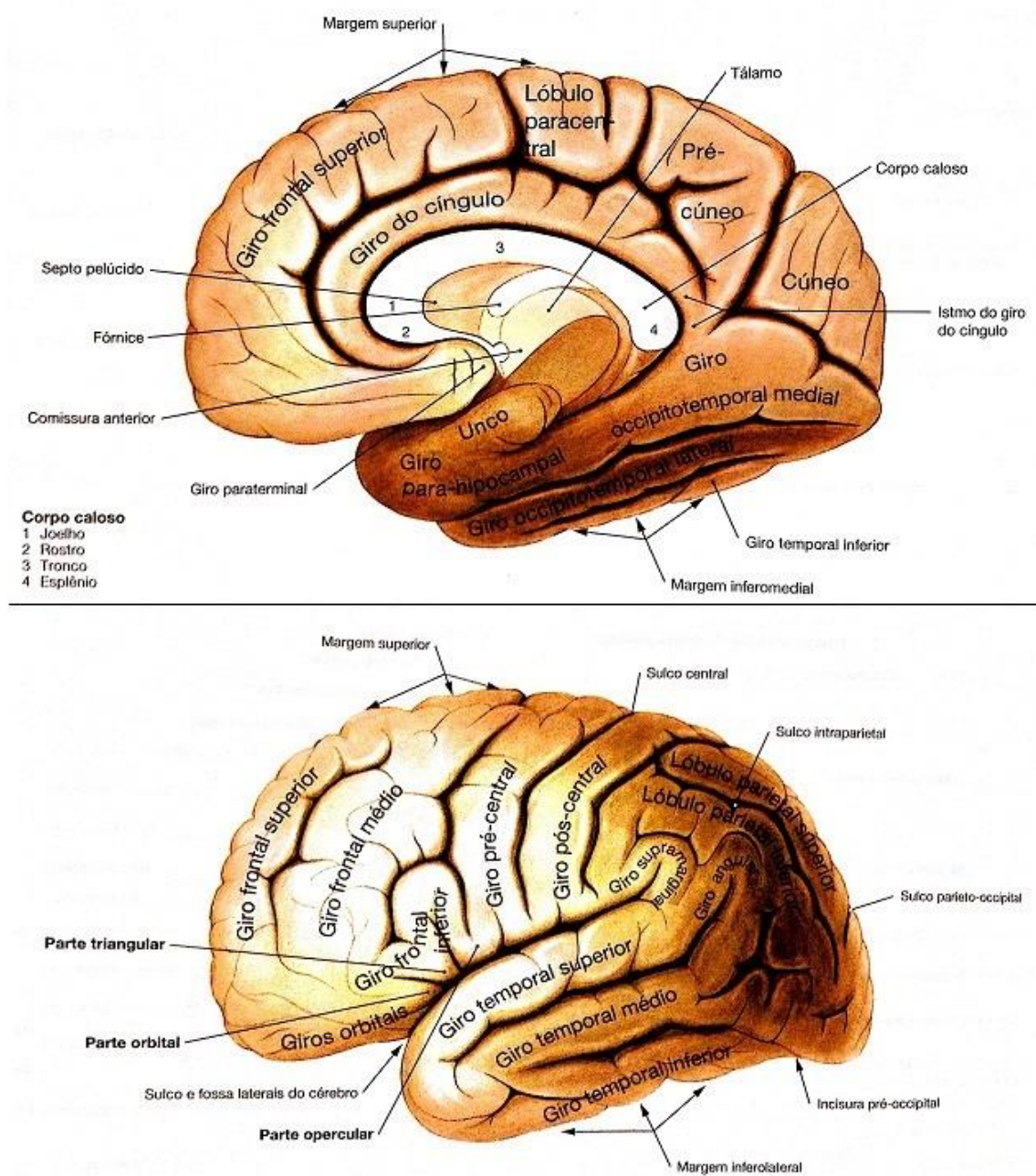
1. INTRODUÇÃO

O reconhecimento da epilepsia como uma disfunção cerebral foi realizada por Hipócrates, indo contra as opiniões da época que falavam que as crises eram castigos divinos. Assim durante séculos a epilepsia foi associada à possessão, magia e bruxaria com direito a publicação de um livro em 1494, um manual de caça as bruxas onde as crises eram características para identificação das mesmas (SILVA, SOUZA E SILVA, 2014; PORTO et al., 2007).

A epilepsia é o nome de uma doença causada por uma desordem cerebral caracterizada principalmente por recorrentes e imprevisíveis interrupções da função normal do cérebro, causando durante esse processo crises epiléticas convulsivas (FISHER et al., 2005). É um dos transtornos neurológicos mais frequentes, afetando em média 50 milhões de pessoas no mundo (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

As crises epiléticas dividem-se em dois grandes grupos de acordo com o seu início: que se iniciam em uma região localizada do córtex são as crises focais ou parciais, e que se iniciam por descarga generalizada são as crises generalizadas (LIMA, 2005). Elas são caracterizadas como uma anomalia do comportamento do córtex cerebral (Fig.1) que tem por consequência uma descarga anômala de um conjunto ou totalidade de neurônios do córtex cerebral. Com as descargas anômalas, há um comprometimento em sua qualidade de vida sendo que estas podem ocorrer em qualquer lugar prejudicando a sua interação do paciente com o mundo, tornando-se um perigo para ele mesmo (LIMA, 2005; FISHER, 2005).

Figura 1 - Córtex cerebral - vista medial (à cima) e vista lateral (à baixo)



Fonte: (SOBOTA, 2010)

Atualmente o tratamento da epilepsia é focado em tratar as crises convulsivas desenvolvidas. Em geral, são utilizados anticonvulsivantes convencionais como a carbamazepina, fenitoína e valproato que possuem diferentes modos de ação no organismo, porém tem a mesma finalidade que é diminuir os disparos repetitivos do potencial de ação, aliviando as convulsões. Porém, cerca de 30% dos pacientes não controlam as crises com medicamento sendo que desses, 40% são refratários ao tratamento convencional e a

presença de efeitos adversos prejudica a qualidade de vida desses pacientes (MCNAMARA, 2012; PORTO et al., 2007).

Outros tratamentos têm sido conjecturados para minimizar os efeitos adversos causados pelos anticonvulsivantes tradicionais assim como para os pacientes que são refratários aos fármacos preconizados. Uma das possibilidades terapêuticas que está em franco desenvolvimento atualmente são os derivados da *Cannabis sativa* como o canabidiol (CBD) que apresentou um potencial anticonvulsivante pleno e com grande diminuição nas reações adversas (MALCHER-LOPES, 2014).

O CBD pode atuar como um sedativo, ansiolítico, antipsicótico, anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor, anti-emético, antidepressivo e estabilizador do humor, e ainda possui ação terapêutica em distúrbios do movimento (SANTOS et al., 2014).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

O objetivo deste trabalho foi analisar os tratamentos farmacoterápicos propostos para as crises epiléticas com distintas fisiopatogenias, avaliando a nova terapia com *Cannabis sativa*.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a fisiopatogenia da epilepsia;
- Avaliar a fármacoterapia convencional para o tratamento das crises epiléticas;
- Avaliar as epilepsias refratárias a farmacoterapia convencional e a responsividade às novas terapias;
- Avaliar o potencial terapêutico dos derivados da *Cannabis sativa*.

3. METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento bibliográfico usando bases de dados como Bireme, Pubmed e Google acadêmico e o portal de revistas eletrônicas Scielo, sem utilização de filtros referentes e o ano de publicação com artigos das línguas portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os descritores epilepsia, farmacoterapia epilepsia, *Cannabis sativa*, tratamento com cannabis, dentre outros, e de livros utilizados da biblioteca Padre Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo.

4. DESENVOLVIMENTO

A fisiopatogenia da epilepsia pode ter relação com alterações morfofuncionais de estruturas cerebrais, assim há hiperexcitabilidade neuronal devido a um desequilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios (glutamato), que podem estar em excesso, e inibitórios (GABA), que podem estar em menor quantidade ou relacionados com uma sinalização celular menos eficiente (FORMAN et al., 2014).

A manutenção dos valores de potencial de membrana no repouso é de extrema relevância para que a comunicação interneural ocorra de modo adequado (GARCIA, 2011). O potencial de repouso é gerado pela difusão de íons potássio por canais de vazamento, e mantida por transporte ativo primário da sódio/potássio ATPase.

Quando as células excitáveis estão no repouso, é necessário que haja um estímulo com intensidade e duração adequadas para que seja atingido um limiar de excitabilidade, e desta forma poderá ser disparado e propagado um potencial de ação, que ocasionará um aumento na liberação de neurotransmissores na fenda sináptica, os quais podem ser excitatórios (GARCIA, 2011).

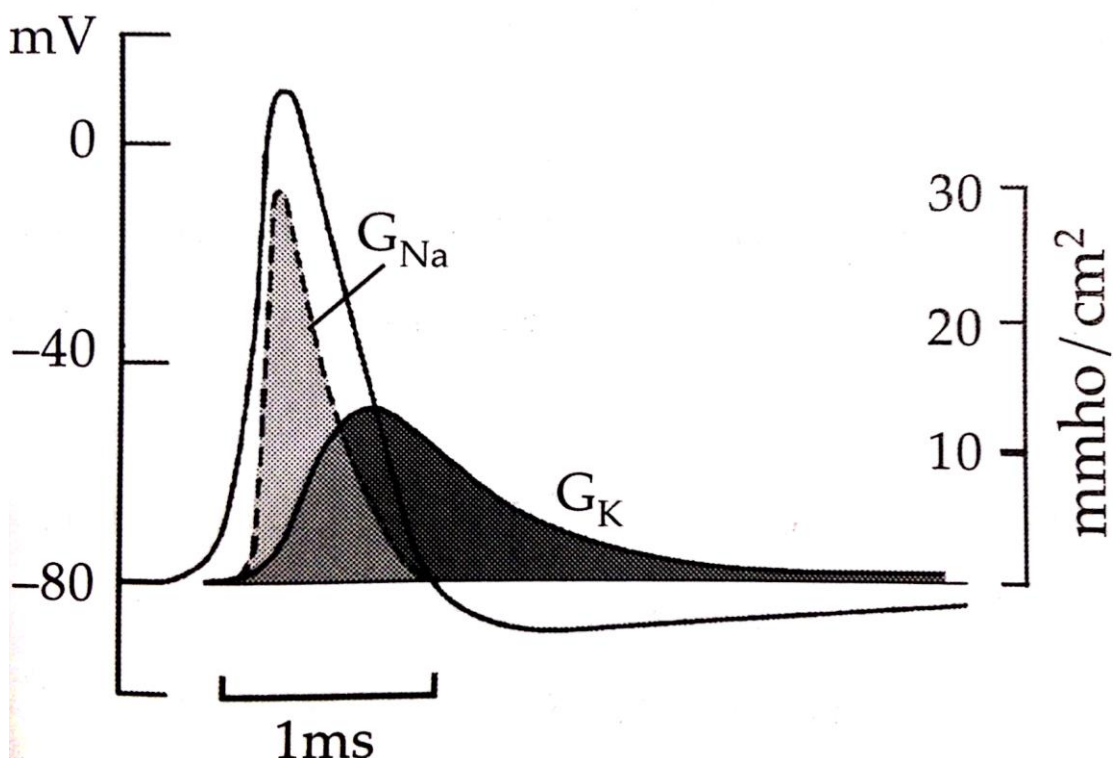
Logo, alterações no potencial de membrana são importantes para que o potencial de ação seja disparado e para que a sua propagação pelos axônios ocorra. Mas para que não haja uma sequência de disparos anormais do potencial de ação, é necessário que o potencial de repouso no plano da membrana seja gerado e mantido dentro de valores fisiológicos, cerca de - 90 mV.

4.1 Potencial de ação no neurônio

O potencial de ação é o sinal elétrico que se propaga para transmitir uma informação celular por longas distâncias. Começa quando o neurônio é estimulado, elevando o potencial de membrana até o limiar de excitabilidade,

devido a um aumento na permeabilidade da membrana ao sódio (Na^+), o que causa um influxo de Na^+ ainda maior e um aumento na sua condutância, por meio dos canais de Na^+ operados por voltagem (voc's de Na^+). O influxo do Na^+ favorece um processo de retroalimentação positiva, uma vez que a despolarização causa a abertura de mais canais de Na^+ , o que promove uma despolarização ainda maior, até que um valor máximo seja atingindo, um pico chamado de "spike". Neste ponto temos dois importantes eventos: os canais de Na^+ são inativados pela própria despolarização que causou inicialmente a sua abertura, e canais de potássio (K^+) sensíveis à despolarização (voc's de K^+) são abertos. Durante a fase ascendente do potencial de ação e na maior parte da fase descendente, a célula excitável entra no período refratário absoluto, onde não ocorrerá resposta, independente da intensidade e da duração do estímulo despolarizante aplicado (GARCIA, 2011).

Figura 2 - Potencial de ação com curvas de condutância para o Na^+ (G_{Na}) e o K^+ (G_{K})

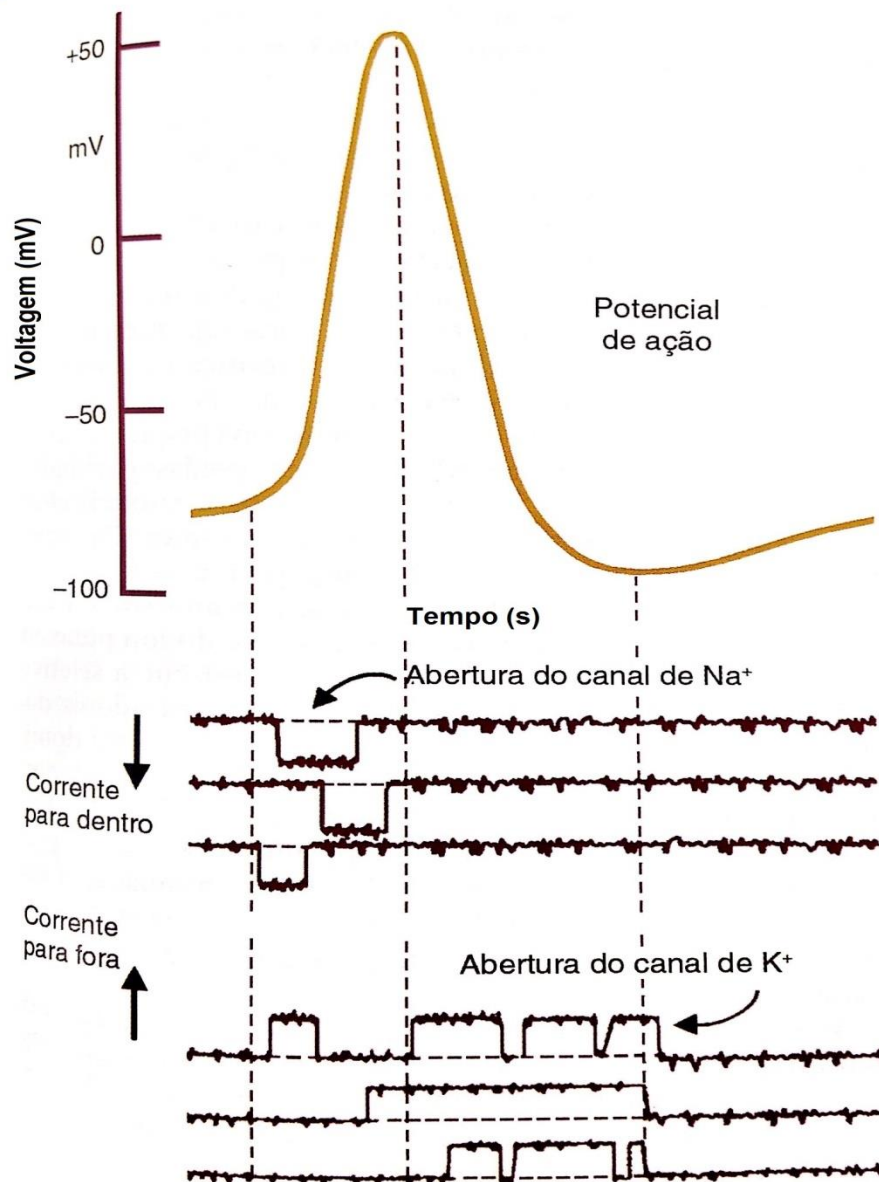


Fonte: (GARCIA, 2011)

A abertura dos voc's de K^+ aumenta a condutância ao potássio, ocorrendo um efluxo deste íon, caracterizando a fase de repolarização,

descendente do potencial de ação (GARCIA, 2011; KOEPPEN; STANTON, 2009; WASZKIELEWICZ et al., 2013).

Figura 3 - Gráfico demonstrando o potencial de ação no neurônio



Fonte: (AIRES, 2015)

Os voc's de K⁺, abertos pela despolarização não se fecham imediatamente quando ocorre a repolarização, visto que a sua condutância permanece aumentada por um tempo mais longo. Assim no final do potencial de ação, com a saída de mais cargas positivas após repolarização, a célula adquire um estado de hiperpolarização (Fig. 2 e 3), marcado pelo período

refratário relativo, onde a esta poderá responder a estímulos despolarizantes, mas com intensidade maior do que quando a membrana é encontrada com o seu valor de potencial de membrana no repouso (GARCIA, 2011; KOEPPEN; STANTON, 2009; WASZKIELEWICZ et al., 2013).

Quando o potencial de ação chega à região pré-sináptica, ocorre à abertura dos canais de cálcio operados por voltagem (voc's de Ca^{2+}), o que aumenta a concentração de cálcio na região pré-sináptica, com conseqüente excitose de neurotransmissores.

4.2 Neurotransmissores envolvidos na fisiopatogenia

Os dois neurotransmissores de grande importância para a epilepsia são o Ácido Gama-aminobutírico (GABA) (Fig.4) e o glutamato (Glu) (Fig. 4).

Figura 4 - Estrutura química dos mediadores químicos

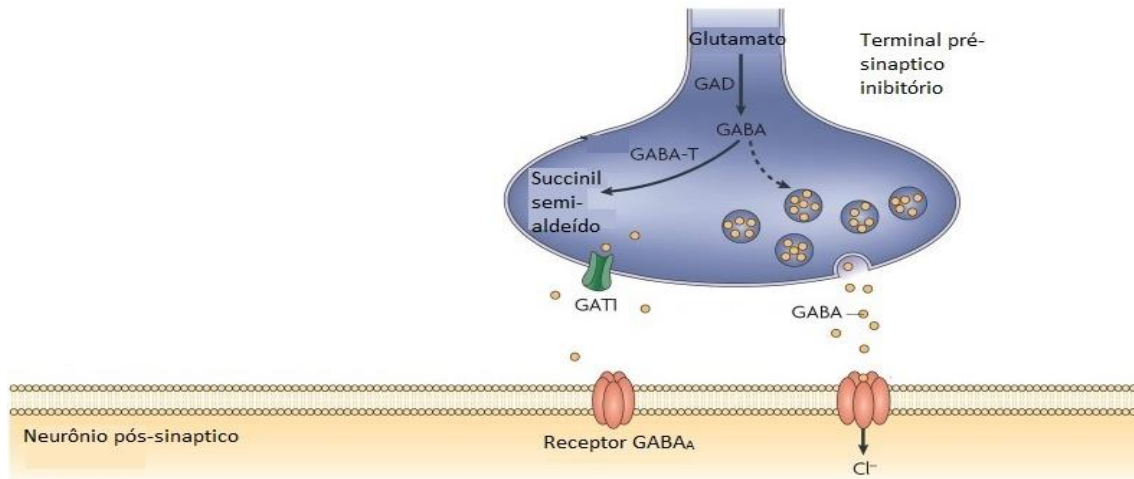


Fonte: (BERGMANN et al., 2013)

O GABA é um neurotransmissor inibitório no sistema nervoso, que tem sua ação mediada pelos receptores GABA_A que são acoplados a canais de Cl^- . Quando o GABA estimula os receptores GABA_A , ocorre uma mudança conformacional e abertura dos canais de Cl^- , e influxo de Cl^- para o neurônio, causando hiperpolarização; assim, um estímulo com maior intensidade e duração será necessário, uma vez que a hiperpolarização reduz os valores de potencial de membrana na situação de repouso (Fig. 5) (KOEPPEN; STANTON, 2009). Como descrito anteriormente, problemas na produção ou na liberação do GABA, bem como na sua sinalização, podem levar a crises

epilépticas passando mensagens errôneas por deixar a membrana plasmática mais excitável (FRANCO; KRIEGER, 2016).

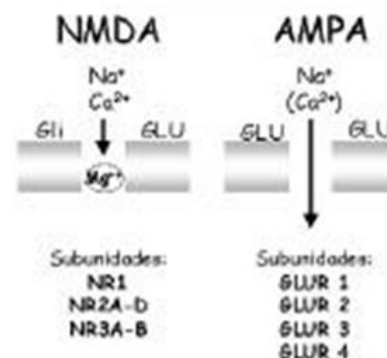
Figura 5 - Sinapse inibitória



Fonte: Modificado de (VAN LIEFFERINGE et al., 2013)

Em contrapartida temos os neurotransmissores excitatórios, sendo este o glutamato que ao se ligar nos receptores NMDA (permite o influxo principalmente de Ca²⁺, seu ligante exógeno é o ácido N-metil-D-aspartico) ou AMPA (permite o influxo principalmente de Na⁺, cujo ligante exógeno é o ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), gera uma despolarização no plano da membrana (Fig. 6 e 7).

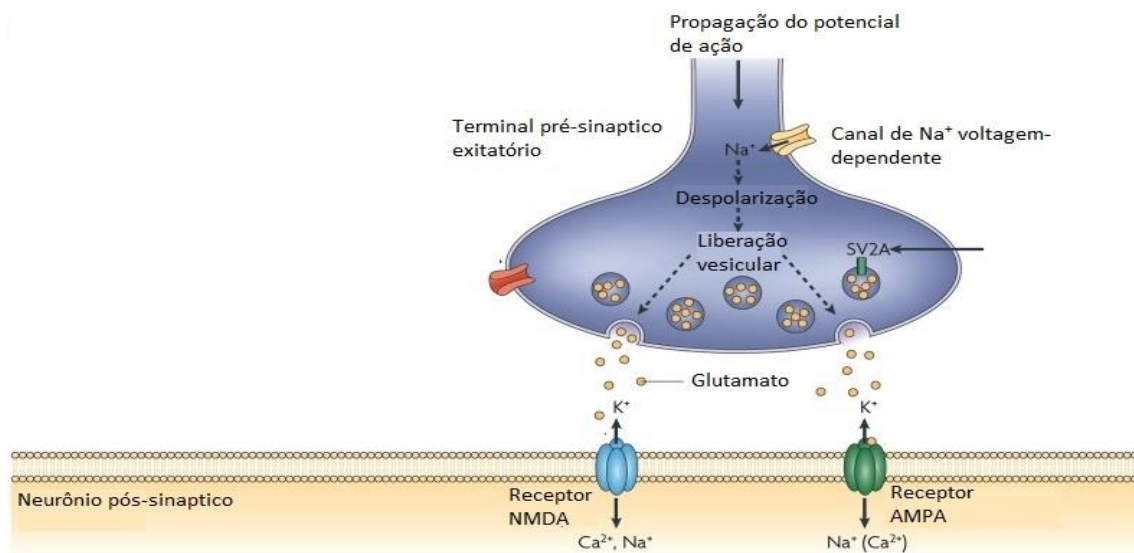
Figura 6 - Canais NMDA e AMPA



Em excesso, o glutamato tem ação neurotóxica; assim, sua concentração adequada é importante de modo que permita a transmissão sináptica, sem causar a morte celular. Quando está expresso em maior quantidade, o glutamato tem uma maior probabilidade de acoplamento aos

receptores NMDA podendo gerar despolarizações descompensadas que podem levar a uma crise epiléptica (KOEPPEN; STANTON, 2009).

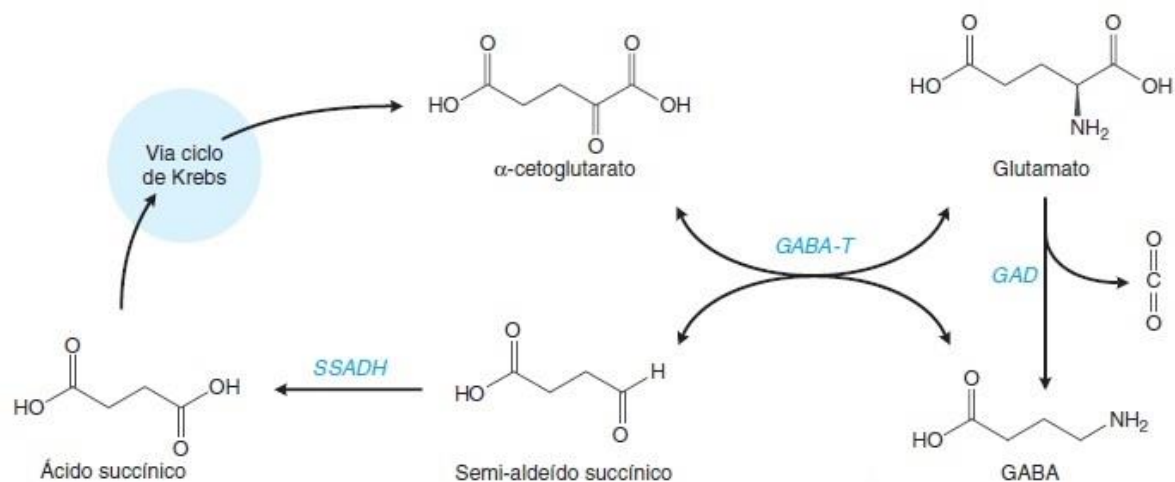
Figura 7 - Sinapse excitatória



Fonte: Modificado de (VAN LIEFFERINGE et al., 2013)

Existe uma clara inter-relação entre a síntese de ambos os neurotransmissores. Na via de síntese do glutamato, o α -cetogluturato produzido pelo ciclo de Krebs, atua como um substrato para a GABA transaminase (GABA-T) que transamina, de forma redutiva, o α -cetogluturato intraneuronal em glutamato. A mesma enzima tem a função de converter GABA em semialdeído succínico (SSA). De forma alternativa, o glutamato é convertido em GABA pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) (Fig. 8) (FORMAN et al., 2014)

Figura 8 - Síntese e metabolismo do glutamato e do GABA



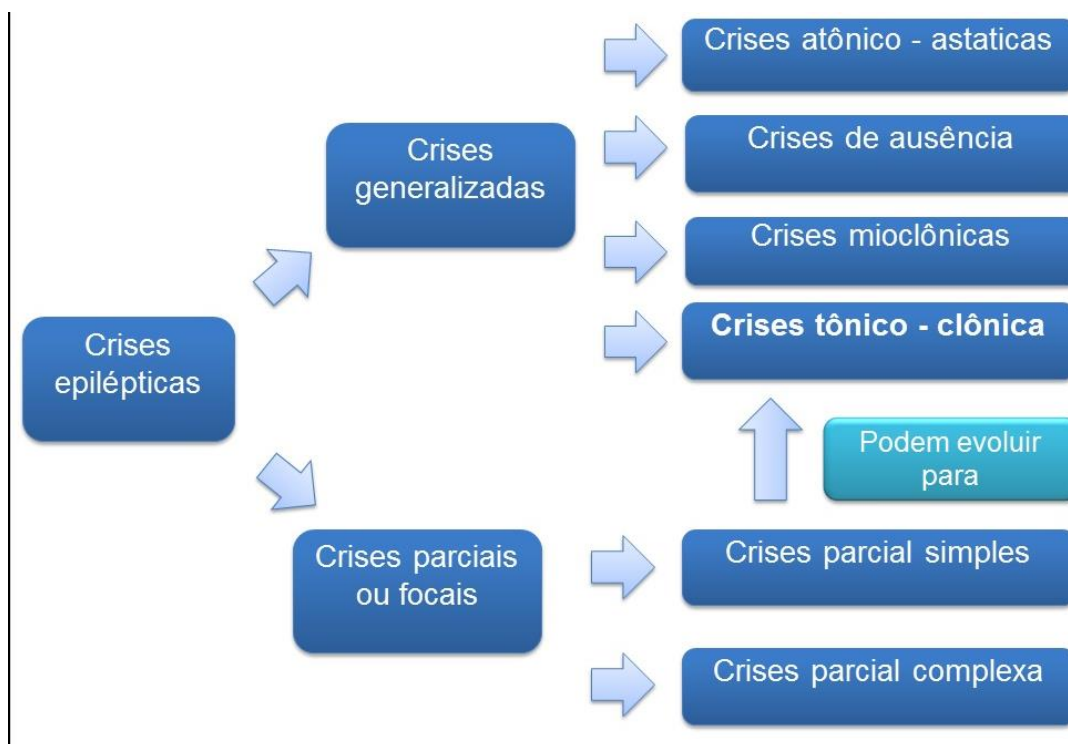
Fonte: (FORMAN et al., 2014)

4.3 Fisiopatogenia da epilepsia

As crises epilépticas podem ser divididas em generalizadas ou em crises parciais ou locais. Nas crises generalizadas, as descargas anômalas acontecem por todo o córtex cerebral. Podem ser de origem primária, ou seja, quando houver uma propagação generalizada, ou secundária e houver um foco inicial e as despolarizações chegarem ao tálamo, região onde é redistribuída a informação e esta, se dissipa por todo o cérebro. As crises generalizadas podem ser definidas como crises onde a propagação afeta todo o cérebro o que leva perda da consciência (LIMA, 2005)

As crises parciais ou focais podem aparecer como consequência a uma descarga anômala de um conjunto de células corticais que quando atingem o limiar mínimo dão lugar à crise epiléptica. Clinicamente são separadas em três grupos sendo estes as crises parciais simples, crises parciais complexas e crises parciais secundariamente generalizadas (Fluxograma 1) (LIMA, 2005).

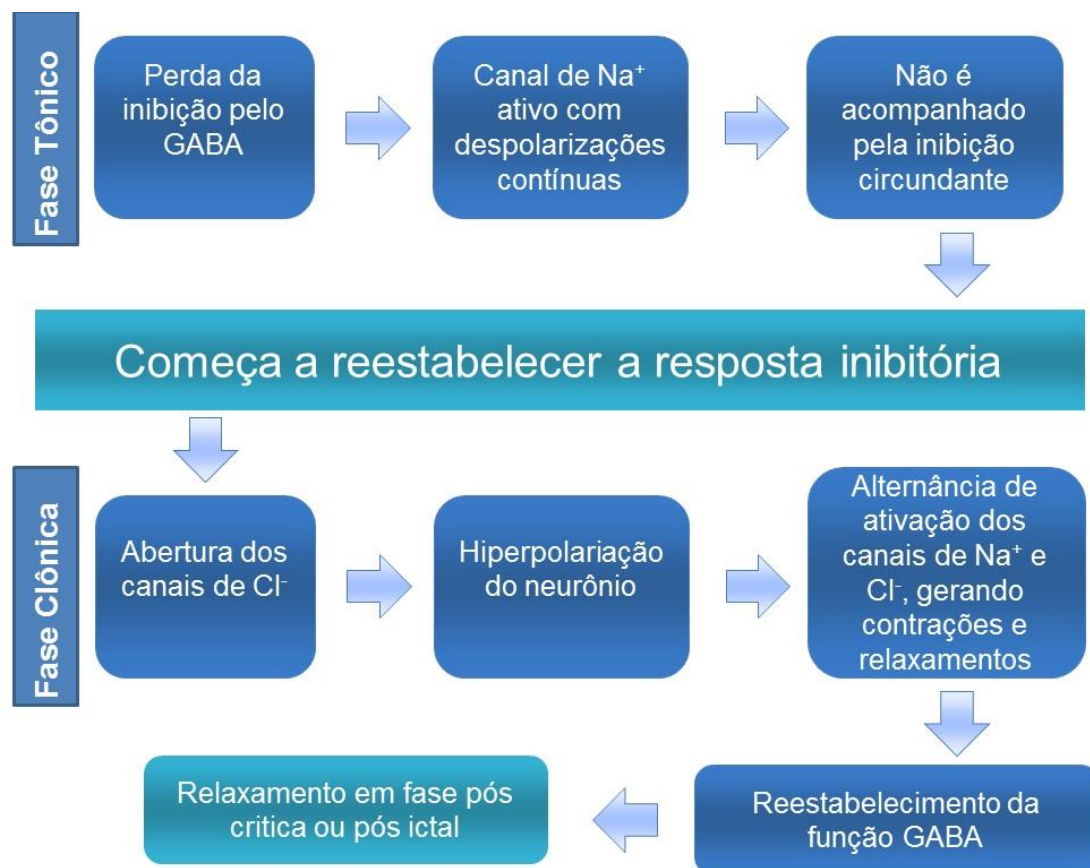
Fluxograma 1 - Representação esquemática dos tipos de epilepsia



Fonte: (FERNANDES, 2013; LIMA, 2005; RANG et al, 2012; KATZUNG, 2006)

Sobre as crises generalizadas podemos citar como exemplos: as crises de ausência, mioclonias, convulsões tônico-clônicas, convulsões tônicas e as convulsões atônico-astática (Fluxograma 1). A mais comum é a do tipo tônico-clônicas (Fig. 10B), antigamente conhecida como “grande mal” (RANG et al, 2012; KATZUNG, 2006), se inicia por uma contração muscular abrupta, seguida por relaxamento, cuja fisiopatogenia esta mostrada abaixo no fluxograma 2.

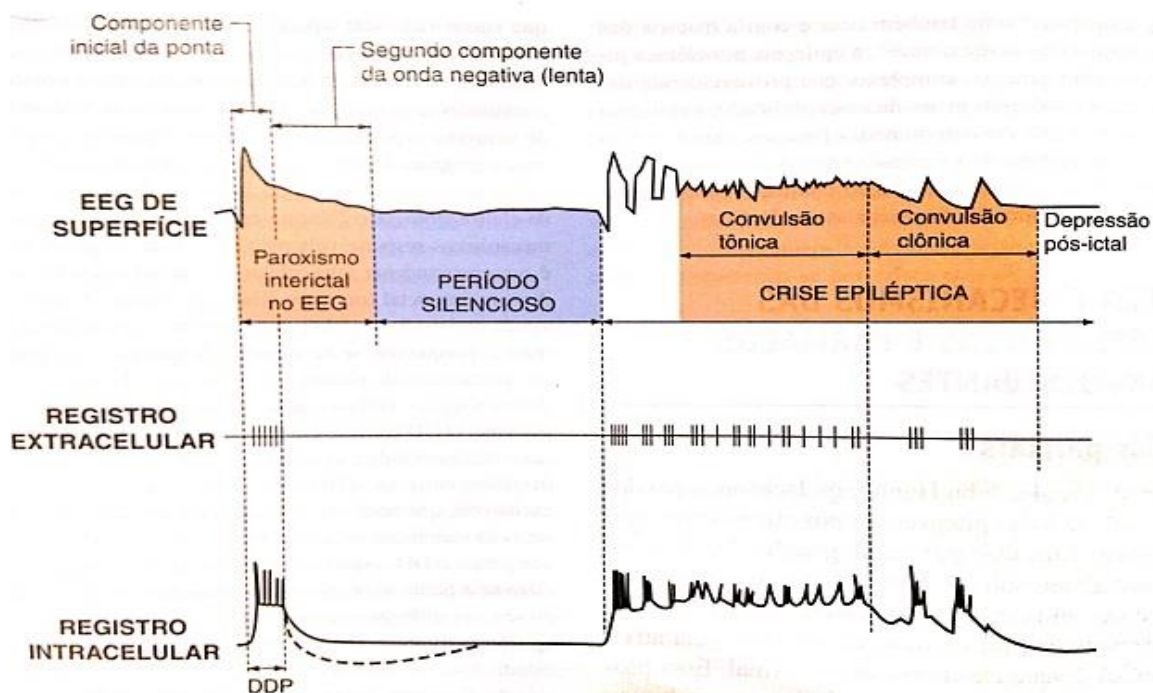
Fluxograma 2 - Fisiopatogenia da epilepsia tônico-clônica



Fonte: (LIMA, 2005; RANG et al, 2012; FERNANDES, 2013; FRANCO; KRIEGER, 2016).

O funcionamento anormal dos neurônios pode ser observado em um eletroencefalograma, assim como as fases das convulsões (Fig. 9)

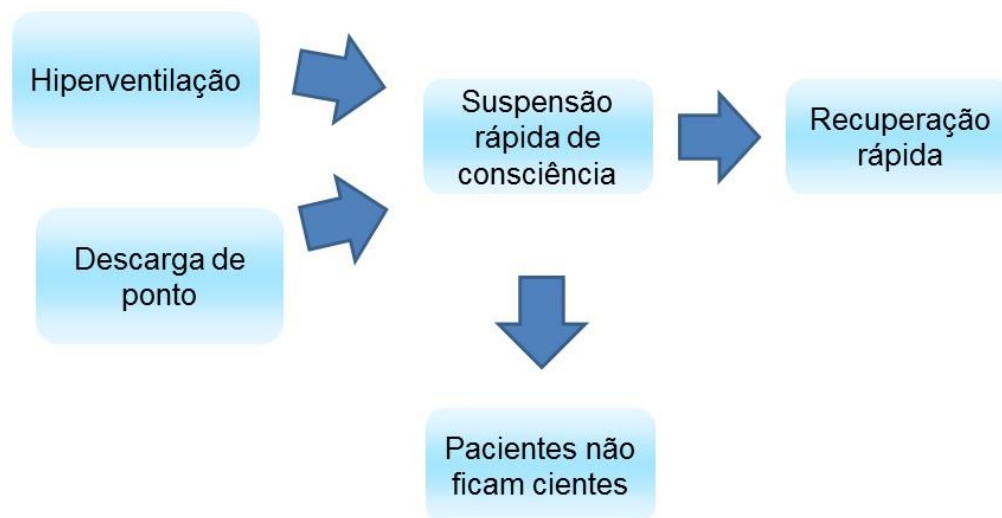
Figura 9 - Eletroencefalograma ilustrando as fases das convulsões tônico-clônica.



Fonte: (MCNAMARA, 2012)

A crise de ausência (Fig. 10C) é característica de crianças, que pode apresentar várias crises em um único dia. Elas são crises de suspensão rápida da consciência nas quais a criança fica parada, sem reagir como se estivesse distraída. As crises de ausência podem ser induzidas pela hiperventilação provocada ou acompanhada de uma descarga de ponto. Os pacientes não ficam cientes do que os cercam e recuperam-se rapidamente (Fluxograma 3) (LIMA, 2005, YACUBIAN, 2002).

Fluxograma 3 - Mecanismo de crises de ausência



Fonte: (RANG et al, 2012, YACUBIAN, 2002).

Já as crises mioclônicas são caracterizadas por abalos musculares rápidos, acompanhadas de descargas polipontas, onda generalizada no eletroencefalograma (EEG), podendo se despertar por estímulo luminoso (LIMA, 2005). Já as crises atônico-astáticas podem ocorrer em cérebros que apresentem alterações eletroencefalográficas. Nestes casos, há uma perda do tônus postural, levando a uma queda súbita com perda de consciência (KATZUNG, 2006; LIMA, 2005).

Nas crises parciais ou focais, as despolarizações ocorrem apenas em uma região determinada (Fig. 10D), sendo estas divididas em crises parciais simples e complexas. As crises parciais simples são caracterizadas pela preservação da consciência, onde o paciente pode ajudar a indicar o foco epileptogênico, assim ele irá sentir abalos clônicos em alguma parte do corpo, dependendo da região do córtex afetada (Fluxograma 4) (MCNAMARA, 2012; BETTING, GUERREIRO, 2008).

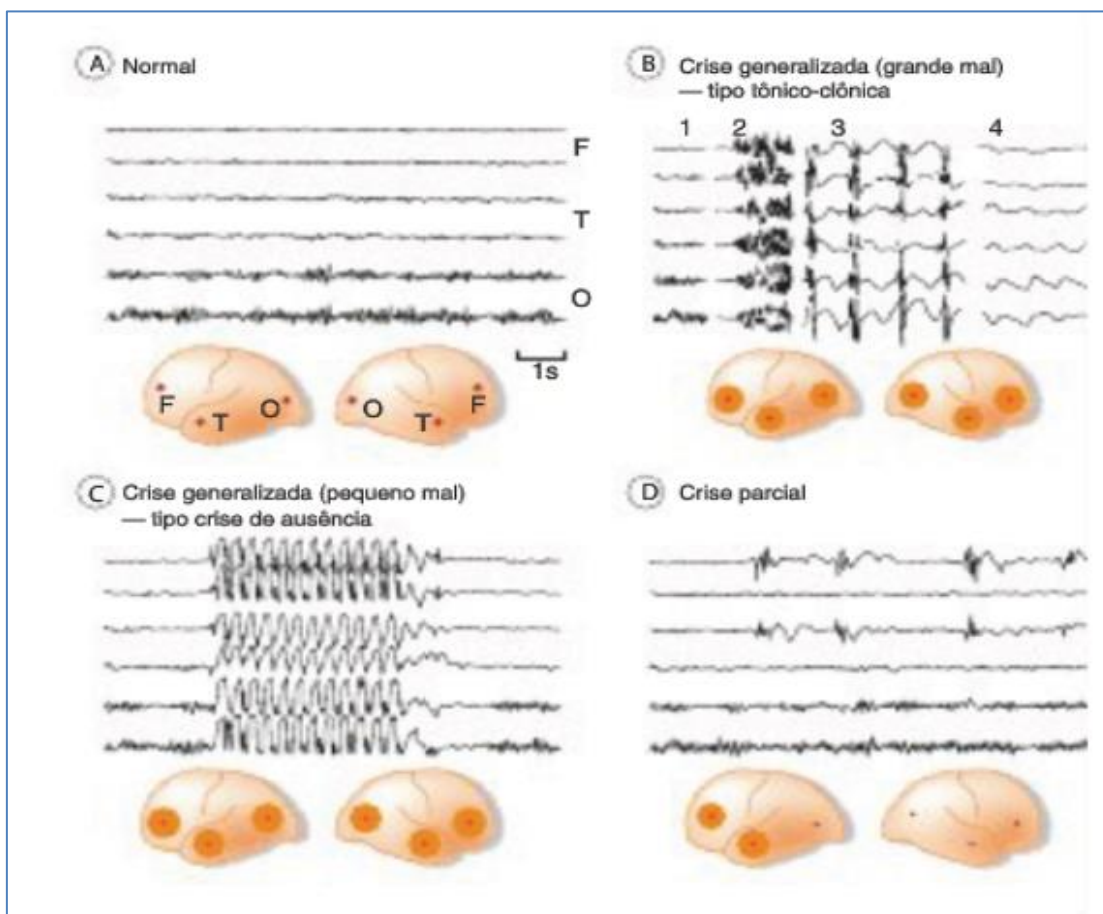
Fluxograma 4 - Crises parciais ou focais



Fonte: (MCNAMARA, 2012; BETTING, GUERREIRO, 2008)

Já nas crises parciais complexas há um comprometimento da consciência e podem ser confundidas com as crises de ausência, porém possui um tempo de duração maior e seu início não é tão abrupto. Eventualmente, as crises parciais simples ou complexas podem evoluir para crises tônico-clônicas secundária (quando o foco epiléptico é dissipado) dependendo do local onde o córtex foi atingido e para onde a informação sináptica errônea foi passada (Fluxograma 1) (BETTING, GUERREIRO, 2008; MCNAMARA, 2012; LIMA, 2005).

Figura 10 - Registro encefalográfico das principais crises epiléticas



Fonte: (RANG et al, 2012).

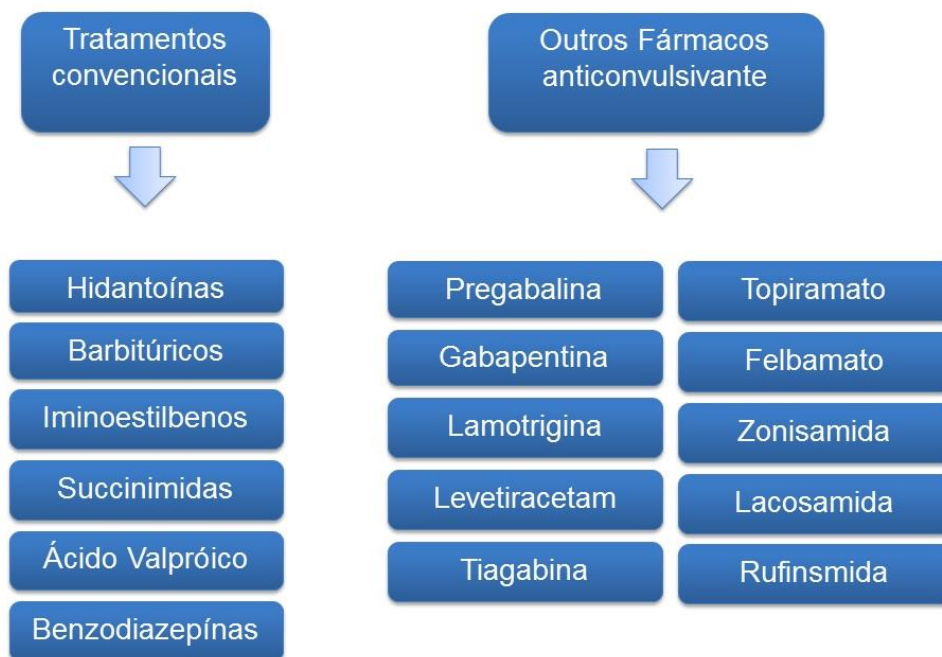
4.4 Farmacoterapia convencional para o tratamento das crises epiléticas

Antigamente, por volta do século XIX, o sal de brometo de potássio era utilizado como anticonvulsivante, sendo considerado o primeiro agente desta classe a ser administrado para este fim. Com o avanço dos estudos, foi criado o fenobarbital, o primeiro agente orgânico sintético reconhecido como anticonvulsivante utilizado até os dias de hoje (MCNAMARA, 2012).

Além dos tratamentos medicamentosos que podem ser utilizados, como o fenobarbital citado acima, os pacientes com epilepsia podem realizar uma cirurgia, que é indicada quando não há controle das crises com a administração de medicamentos, e por ser um procedimento invasivo e trazer maiores riscos ao paciente (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012).

Existem grupos de fármacos que são utilizados de forma convencional, esses são conhecidos como drogas antiepilépticas (DAE) ou anticonvulsivas (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012). Para cada tipo de crise epiléptica pode ser feito um planejamento das terapias, utilizando os grupos de fármacos antiepilépticos conforme no fluxograma abaixo.

Fluxograma 5 - Tratamentos e fármacos mais utilizados nas crises epilépticas



Fonte: (MCNAMARA, 2012)

A farmacocinética de cada fármaco deve ser analisada juntamente com o modelo da crise epiléptica para dar assim o melhor tratamento e facilitar a administração do fármaco sempre observando o seu tempo de meia vida, como podemos ver discriminado no quadro 1.

Quadro 1 - Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos

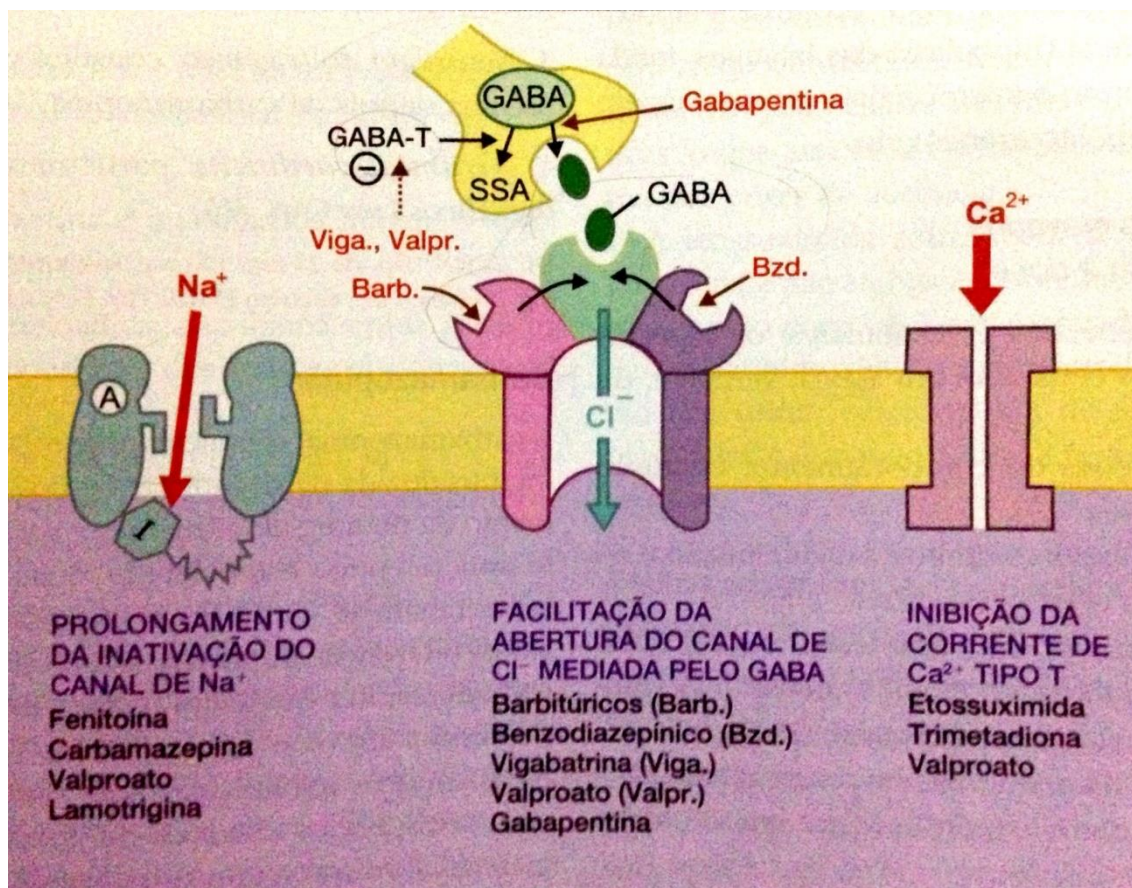
Medicamento	Meia-vida	Distribuição	Biotransformação	Excreção
Fenobarbital	>60 h	Proteínas plasmáticas	CYP 2C9/19	Urina
Clonazepam	24 h	Proteínas plasmáticas	Citocromo P3A4	Urina
Fenitoína	~ 24 h	Proteínas plasmáticas	CYP 2C9/3A4	Urina
Carbamazepina	12 – 18 h	Proteínas plasmáticas	CYP 1A2/2C8	Urina
Etoxussimida	~60 h	Livre	-	Urina
Valproato	12 – 15 h	Proteínas plasmáticas	CYP 2C9/19	Urina
Levetiracetam	~7 h	Livre	-	Urina
Pregabalina	6 h	Livre	-	Urina
Gabapentina	5 - 7 h	Livre	-	Urina
Lamotrigina	24 h	Proteínas plasmáticas	-	Urina
Tiagabina	~ 7 h	Proteínas plasmáticas	CYP 3A4	Urina
Topiramato	24 h	Livre	-	Urina
Felbamato	24 h	Proteínas plasmáticas	-	Urina
Zonisamida	60 – 80 h	Maioria Livre	CYP 3A4	Urina
Lacosamida	13 h	Proteínas plasmáticas	CYP 2C19	Urina
Rufinamida	6-10 h	Proteínas plasmáticas/ Livre	P450	Urina

Fonte: (BETTING; GUERREIRO, 2008; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012)

Os antiepilépticos de um modo geral reduzem a excitabilidade celular, via um único mecanismo ou mais de um mecanismo.

Podemos dividir os antiepilépticos pela sua ação no organismo sendo os principais os potencializadores das ações do GABA, os que prolongam a inibição dos canais de Na⁺ e os que bloqueiam as correntes de Ca²⁺ (Fig. 11).

Figura 11 – Principais mecanismos de ação dos antiepiléticos



Fonte: (TRIPATHI, 2006)

Na figura 11 vemos os três tipos principais de mecanismos de substâncias antiepiléticas, que são (I) prolongar a inativação do canal de Na⁺, e como exemplos temos a fenitoína, a carbamazepina, o valproato e a lamotrigina; (II) facilitar a abertura do canal de Cl⁻ mediado pelo GABA, mecanismo relacionado a compostos como os barbitúricos, os benzodiazepínicos, a vigabatrina, o valproato e a gabapentina; e por fim (III) inibir canais de Ca²⁺ do tipo T, que são os canais de Ca²⁺ presentes principalmente no sistema nervoso central, como a etossuximida, e o valproato, principalmente.

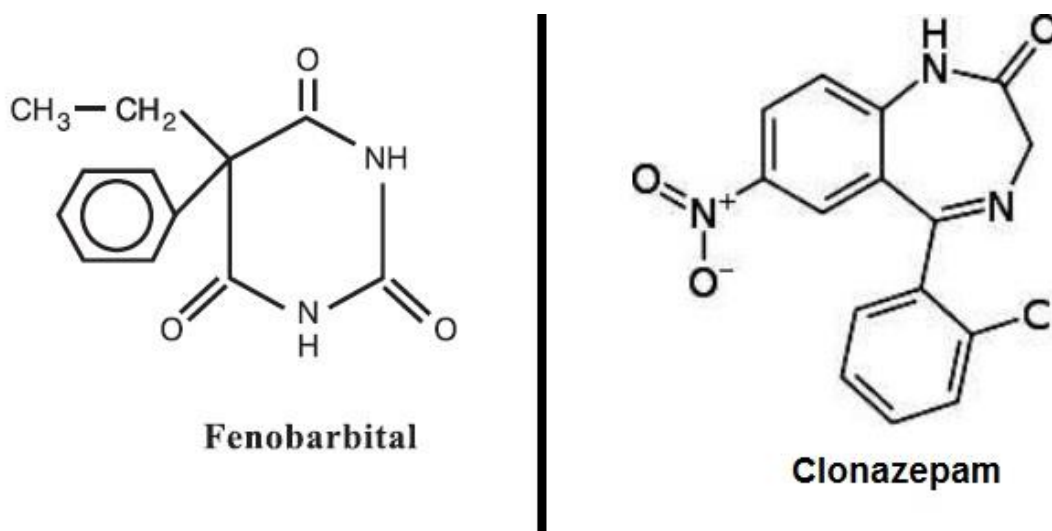
Em pesquisas, testes foram feitos para inibir a ação dos receptores NMDA, pois assim evitaria que os neurônios entrassem em potencial de ação pela ligação do glutamato, mas ainda não possui aplicação clínica, somente na pesquisa básica, mas sabe-se que alguns medicamentos podem modificar a sua funcionalidade.

4.4.1. Substâncias que atuam por um mecanismo de ação

A) Potencialização das ações do GABA

Vários antiepilépticos potencializam a ação do GABA. Dentre ele está o grupo dos barbitúricos, sendo o fenobarbital o protótipo da classe, os benzodiazepínicos, utilizando-se principalmente o clonazepam. Todos eles agem de forma sinérgica para potencializando as ações do GABA por mecanismos diferentes (BETTING; GUERREIRO, 2008; RANG et al, 2012).

Figura 12 - Estrutura química do fenobarbital e clonazepam

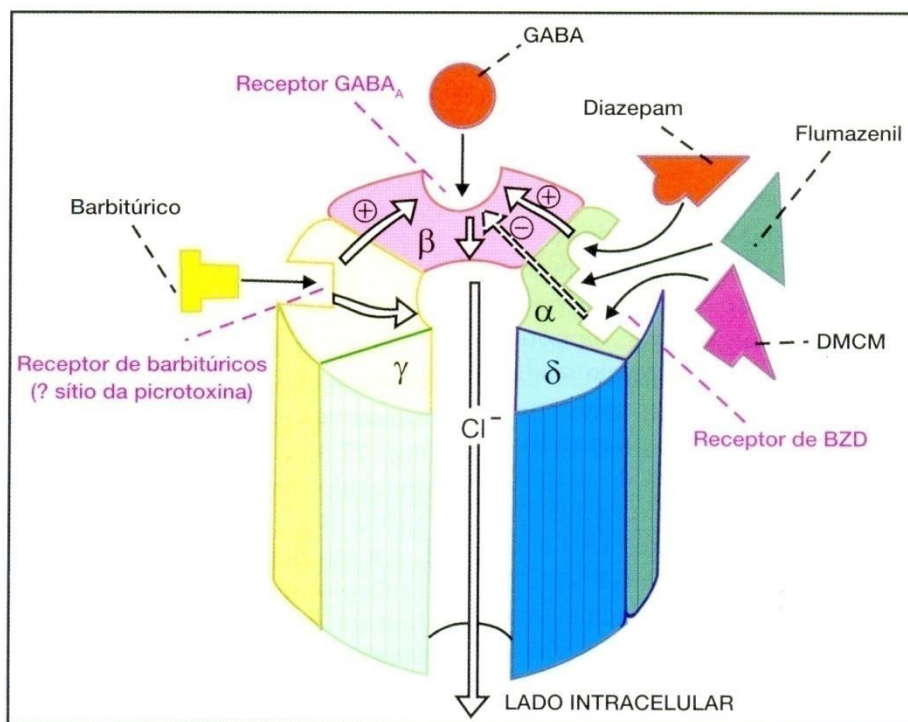


Fonte: (GRIFFIN et al., 2013; YUCUBIAN, 2002)

Os barbitúricos e benzodiazepínicos ativam receptores nos canais de Cl⁻ fazendo com que haja a abertura deste canal. Esta abertura poderá gerar uma hiperpolarização evitando que o neurônio dispare um potencial de ação. A diferença entre eles é que os barbitúricos, como fenobarbital, associam-se a uma região específica na subunidade gama do canal de cloreto, potencializando tanto a ligação do GABA no seu receptor quanto à abertura do canal independente do GABA, modificando o tempo de abertura do canal, ou seja, sua ação depressora sobre o SNC não depende da quantidade de GABA presente no organismo, enquanto os benzodiazepínicos ligam-se na subunidade alfa do canal de cloreto, que potencializa a ação do gaba sobre o

seu receptor, causando a mudança conformacional do canal, modificando a frequência da abertura e permitindo o influxo de Cl^- , dependendo da concentração do GABA (Fig. 13) (COELHO, 2006, MCNAMARA, 2012).

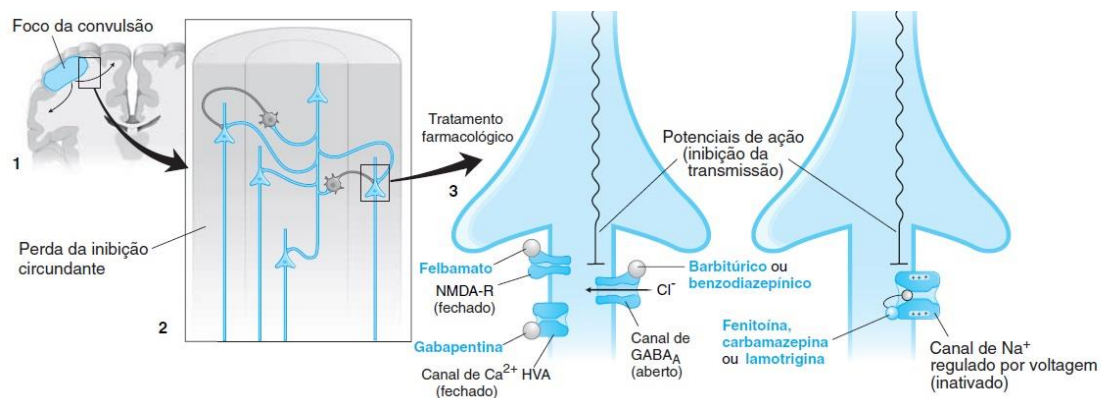
Figura 13 - Estrutura do canal de cloreto e seus principais ligantes



Fonte: (RANG et al, 2012).

Na figura 14, temos alguns fármacos e uma representação simples de sua aplicação, dando enfoque para os barbitúricos e benzodiazepínicos que estão representados no canal de Cl^- , subentendendo a passagem de cloreto.

Figura 14 - Mecanismo de ação de alguns dos principais fármacos



Fonte: (FORMAN et al., 2014)

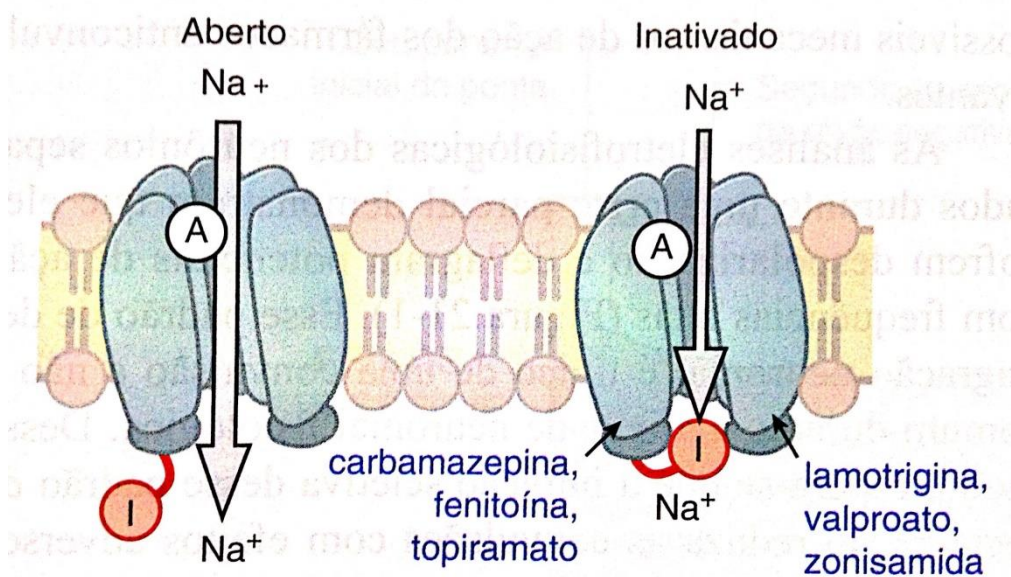
Com o uso dos benzodiazepínicos, poderão acontecer algumas reações adversas importantes como fraqueza, náuseas, vômitos, dores abdominais, incontinência urinária, pode gerar efeitos de tolerância e seu uso crônico pode levar a risco de eventos coronarianos e de doenças cardiovasculares, o que faz com que necessite de uma avaliação nos casos das crianças e idosos, onde se devem utilizar baixas concentrações do composto, muitas vezes não sendo totalmente eficaz, além de gerar um risco para as grávidas por serem teratogênicos (COELHO et al., 2006)

A vigabatrina, um fármaco de segunda geração, inibe principalmente a degradação do GABA, ou seja, ela atua inibindo a enzima GABA-T, conseqüentemente aumentando as concentrações de liberação de GABA (Fig. 22) (MCNAMARA, 2012; RA, 2004)

B) Prolongadores da inativação dos canais de Na⁺

Alguns antiepilépticos afetam os canais que são dependentes de voltagem como os voc's de Na⁺, que são responsáveis pela fase ascendente do potencial de ação. Este bloqueio inibe que um novo potencial de ação seja disparado. Nas células que estão em excitação constante quanto mais alta forem as frequências dos disparos, maior a intensidade do bloqueio gerado. Esta característica é importante, pois acaba por bloquear despolarizações de alta frequência sem interferir indevidamente nos disparos de baixa frequência dos neurônios em estado normal, aumentando a proporção dos canais de Na⁺ inativados. Os antiepilépticos desta classe se ligam preferencialmente ao canal inativo, pois assim o impedem de passar para o estado de repouso, e conseqüentemente de serem ativados novamente, em um novo potencial de ação. (Fig. 15) (RANG et al., 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012).

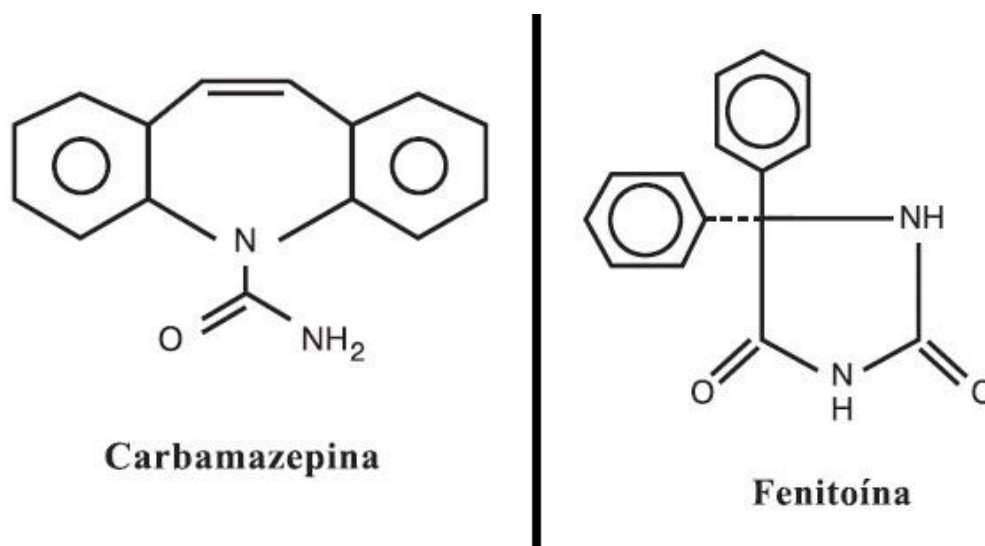
Figura 15 - Prolongamento da inativação dos canais de Na⁺



Fonte: (MCNAMARA, 2012)

Os principais fármacos desta classe são do grupo das hidantoínas cujo seu representante é a fenitoína e o grupo conhecido como iminoestilbenos como a carbamazepina (Fig. 16) (RANG et al, 2012; MCNAMARA, 2012).

Figura 16 - Estrutura química dos fármacos fenitoína e carbamazepina



Fonte: (YUCUBIAN, 2002)

Além das hidantoídas e do grupo iminoestibeno, que são os fármacos de primeira geração, ainda há outros dois antiepilépticos de segunda geração que possuem o mesmo mecanismo de ação.

A lacosamida, também é capaz de prolongar a inativação dos voc's de Na^+ , de forma lenta. É indicada para principalmente para o tratamento das crises parciais (RANG et al., 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012).

Ainda há a rufinamida que está associada à síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome que está ligada à tríade clínica que apresenta um EEG interictal com ampla vigília durante o sono, diversos tipos de crises epiléticas e atraso no desenvolvimento mental e/ou alterações no comportamento (MALDONADO; AVELLÓN, 2009). Ela acentua a inativação dos canais de Na^+ , limitando as deflagrações típicas deste tipo de convulsão (DUPONT, 2010; RANG et al., 2012; MCNAMARA, 2012).

Ambos os medicamentos deste grupo possuem efeitos adversos, sendo que os mais comuns incluem ataxia, sedação e mal formação fetal, e ainda, no caso da fenitoína, leva a hiperplasia gengival. Outro inconveniente destes fármacos são suas interações com outros medicamentos como é o caso da carbamazepina em interação com o valproato (MCNAMARA, 2012).

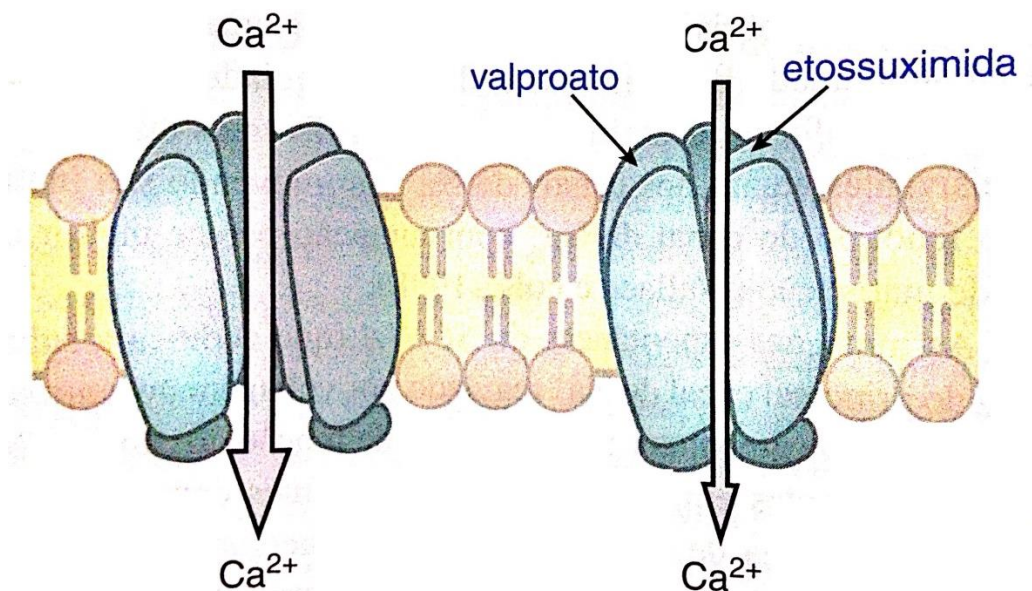
C) Inibidores das correntes de Ca^{2+}

Os canais de Ca^{2+} do tipo T possuem baixa condutância e são ativados por despolarização, com baixo limiar, a sua inativação é rápida e a reativação requer uma forte hiperpolarização. O seu principal papel está nos potenciais de ação principalmente presentes no neurônio, sendo este canal, o que precisa de uma pequena despolarização para ser ativado (GARCIA, 2011).

A atividade dos canais de Ca^{2+} do tipo T, localizados no sistema nervoso central, é importante para a determinação da despolarização rítmica dos neurônios do tálamo associadas às crises de ausência (KHOHOSRAVANI et al., 2004). Com o influxo de Ca^{2+} pelos canais, ocorre uma excitose de neurotransmissor, além de poder gerar um novo potencial de ação, devido a

sua carga positiva. Esses fármacos compartilham da capacidade de bloquear a ativação dos canais de cálcio de baixa voltagem do tipo T (Fig. 17).

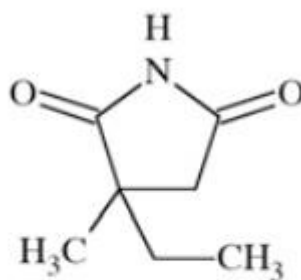
Figura 17 - Inibição da corrente de Ca^{2+} realizada pela etossuximida e valproato



Fonte: (MCNAMARA, 2012)

O principal grupo presente neste mecanismo de ação são as succinimidas cujo representante é a etossuximida (Fig. 18).

Figura 18 - Estrutura química a etossuximida



Etossuximida

Fonte: (Waszkielewicz, 2013)

Como efeitos adversos importantes, a succinimidas como a etossuximida pode causar náuseas assim como outros DAE. Além disso, pode levar a

anorexia e alterações no humor. Este medicamento também está relacionado a riscos de alterações congênitas na gestação (ANVISA, 2013)

Muitos dos novos fármacos desenvolvidos como antiepilépticos, foram com base em modelos animais e muitos dos mecanismos celulares ainda não estão totalmente elucidados (RANG et al., 2012). A nova geração de fármacos foi introduzida com a finalidade de tentar diminuir os efeitos adversos causados pelos fármacos convencionais, além de diminuir a tolerância, principalmente associado ao seu poder indutor enzimático (LI et al., 2014).

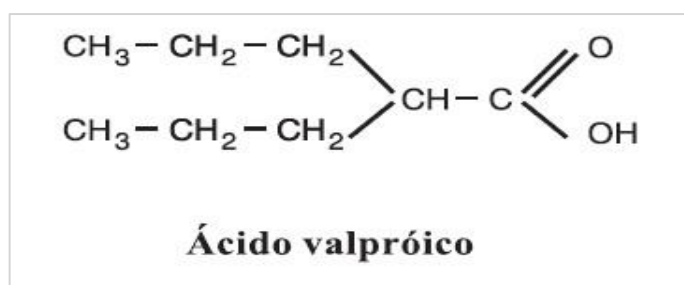
4.4.2 Substâncias que atuam por mais de um mecanismo de ação

Dentre os DAE, existem alguns que não se enquadram nas classes apresentadas anteriormente, por possuírem mais de um mecanismo de ação ou por serem novos e ainda não possuir todo o mecanismo elucidado, como os fármacos apresentados a seguir.

A) Valproato

O valproato ou ácido valpróico (Fig.19) é eficaz na inibição das convulsões por diversos mecanismos, sendo um deles o prolongamento da inativação dos canais de Na^+ , além de produzir prolongamento da inativação de forma discreta nos canais de Ca^{2+} do tipo T e aumentar liberação de GABA pela inibição das enzimas que o degradam tais como o GABA-T e a SSADH (Fig.22). Além disso, possuem estudos que evidenciam um real aumento na disponibilidade do neurotransmissor inibitório (RANG et al, 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012).

Figura 19 - Estrutura química do Ácido Valpróico



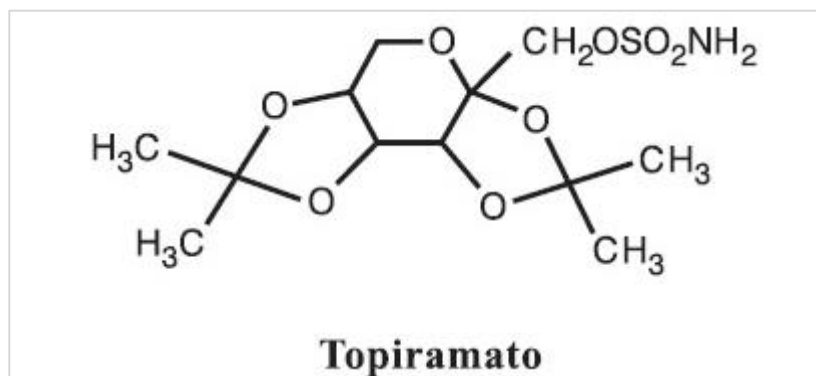
Fonte: (YUCUBIAN, 2002)

Suas principais reações adversas são, fortes náuseas e em alguns casos perda de cabelo, possui toxicidade hepática, e é altamente teratogênico. Além disso, o valproato possui uma grande lista de interações farmacológicas, sendo as principais a carbamazepina, a lamotrigina, o fenobarbital e a fenitoína, que são DAE e em algum momento pode ser requisitado à associação (ANVISA, 2013).

B) Topiramato

O topiramato (Fig. 20) reduz as correntes de Na^+ regulados por voltagem, podendo atuar nos canais inativos de modo semelhante à fenitoína. Ele também ativa uma corrente de K^+ hiperpolarizante, aumenta as correntes no receptor GABA_A pós-sináptico e limita a abertura de canais catiônicos pela ligação de glutamato ao receptor AMPA, sendo esta é uma importante ação, principalmente na monoterapia para crises parciais refratárias e crises tônico-clônicas generalizadas refratárias (ÁLVAREZ; BORGES, 2005; ROCHA; BRUCKI, 2001; RANG et al., 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012).

Figura 20 - Estrutura química do topiramato



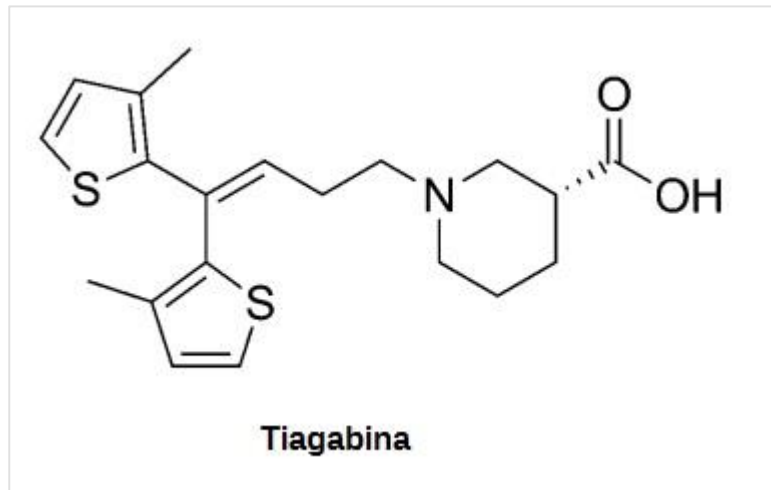
Fonte: (YUCUBIAN, 2002)

O topiramato é uma droga bem tolerada, ou seja, geralmente possuem baixos níveis de reações adversas. Mesmo assim os pacientes podem apresentar sonolência, distúrbios do comportamento, parestesias (sensações anormais na pele) e cálculos renais. Estes efeitos podem ser explicados, na maioria das vezes, por aumento rápido da dose, às vezes sendo necessários nos casos de epilepsia, ou por doses superiores a 600 mg/dia, além de ser uma droga que não pode ser utilizada em grávidas pelo seu índice

teratogênico, podendo levar a má formação fetal (MCNAMARA, 2012; ROCHA; BRUCKI, 2001).

C) Tiagabina

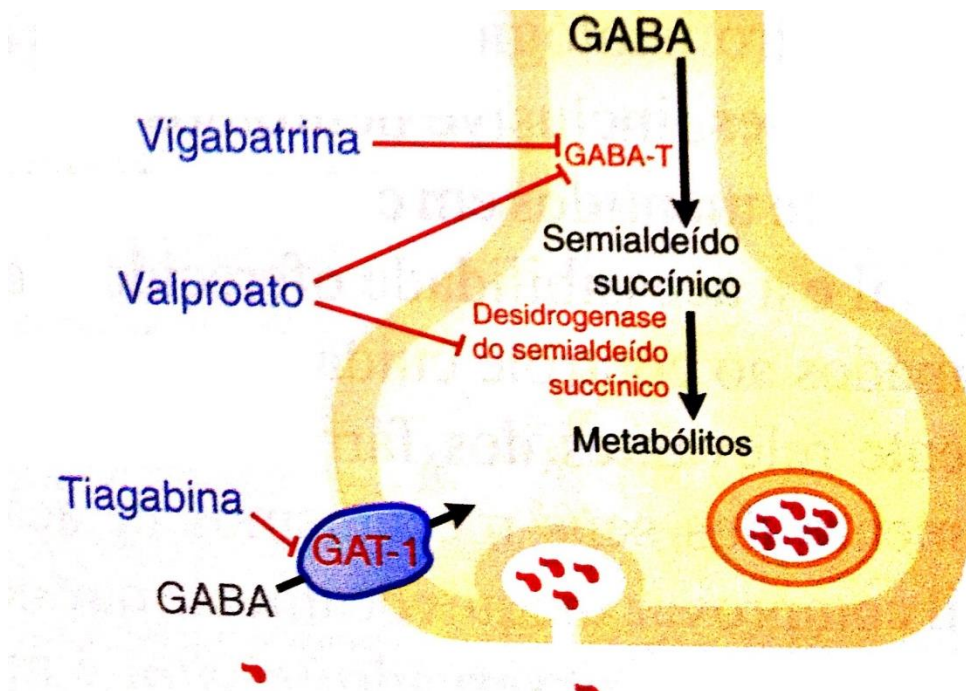
Figura 21 - Estrutura química da tiagabina



Fonte: (JURIK et al., 2015)

A tiagabina (Fig.21) atua inibindo a recaptação neuronal de GABA inibindo o transportador de GABA (GAT-1) (Fig. 22), tendo assim um aumento nas concentrações deste neurotransmissor na fenda sináptica e, conseqüentemente aumentando a probabilidade de ligação GABA/receptor (MCNAMARA, 2012; FORMAN et al., 2014). Ele pode ser considerado um fármaco potencializador das ações do GABA.

Figura 22 - Mecanismo de ação da vigabatrina, valproato e tiagabina

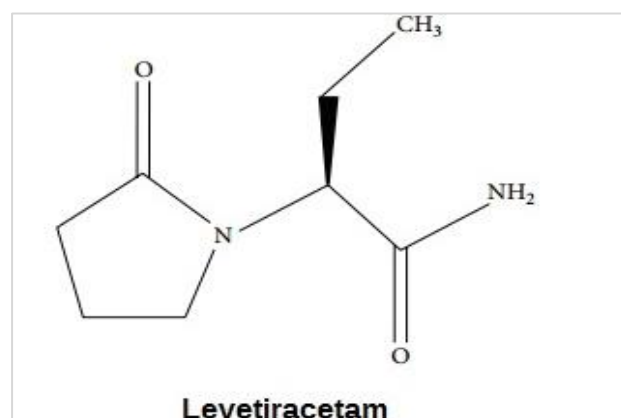


Fonte: (MCNAMARA, 2012)

D) Levetiracetam

Utilizado principalmente nas crises epilépticas mioclônicas, parciais e tonico-clônicas generalizadas. Seu mecanismo de ação que leva aos efeitos anticonvulsivantes não foi totalmente esclarecido, porém em um estudo foi verificado sua ineficácia em convulsões induzidas por eletrochoque e pentilenotetrazol (PTZ) sendo importante na pesquisa (MCNAMARA, 2012; RA, 2004; TRIPATHI, 2006).

Figura 23 - Estrutura química do levetiracetam



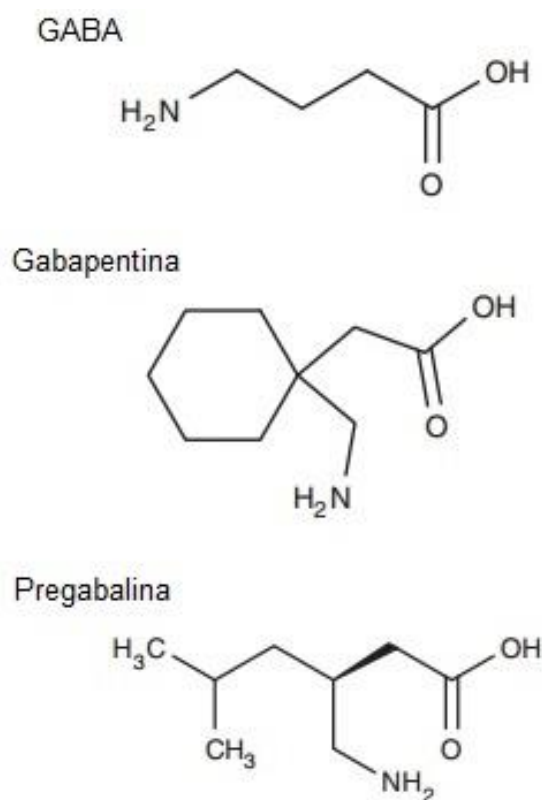
Fonte: (SIDDIQUI et al., 2014)

Algumas reações adversas comuns deste medicamento são sonolência, cefaleia e astenia e, além disso, o paciente pode apresentar alterações de comportamento como agressividade (RA, 2004).

E) Gabapentina e pregabalina

Estes são fármacos desenvolvidos como análogos do GABA (Fig. 24), e que pela sua elevada lipossolubilidade, pode atravessar a barreira hematoencefálica. O objetivo inicial era que a substância fosse utilizada como agonista dos canais $GABA_A$, porém, observou-se que sua ação ocorria principalmente pela sua ligação a uma subunidade do canal de Ca^{2+} (ÁLVAREZ; BORGES, 2005; RANG et al., 2012; TRIPATHI, 2006).

Figura 24 - Estruturas químicas dos agonistas de receptor em comparação ao GABA

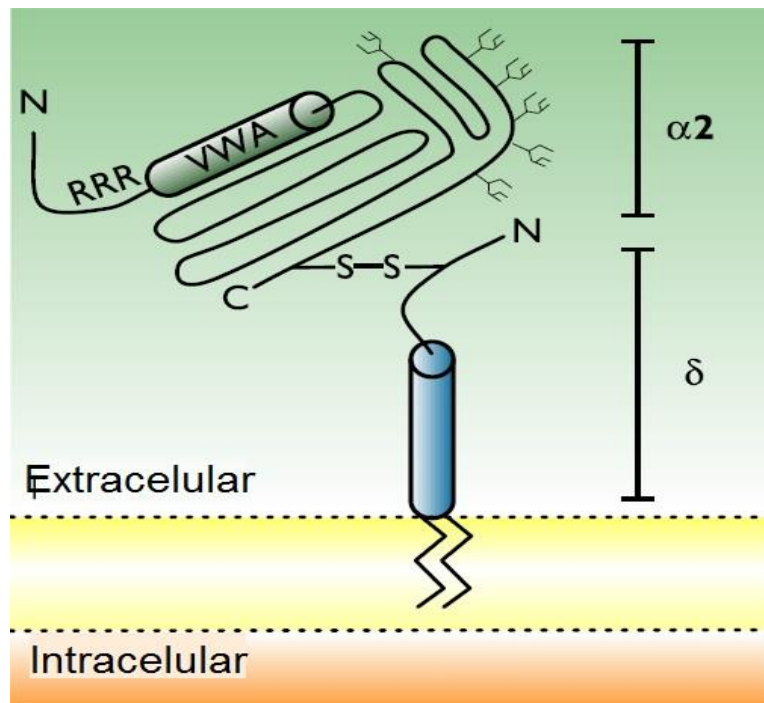


Fonte: (PATEL; DICKENSON, 2016)

McNamara, (2012) cita que esses fármacos podem se ligar com grande afinidade na subunidade $\alpha 2\delta$ -1 dos canais de Ca^{2+} (Fig. 25), porém ainda não

esta claro se esta ligação destes fármacos principalmente a gabapentina nesta proteína regula a excitabilidade neural.

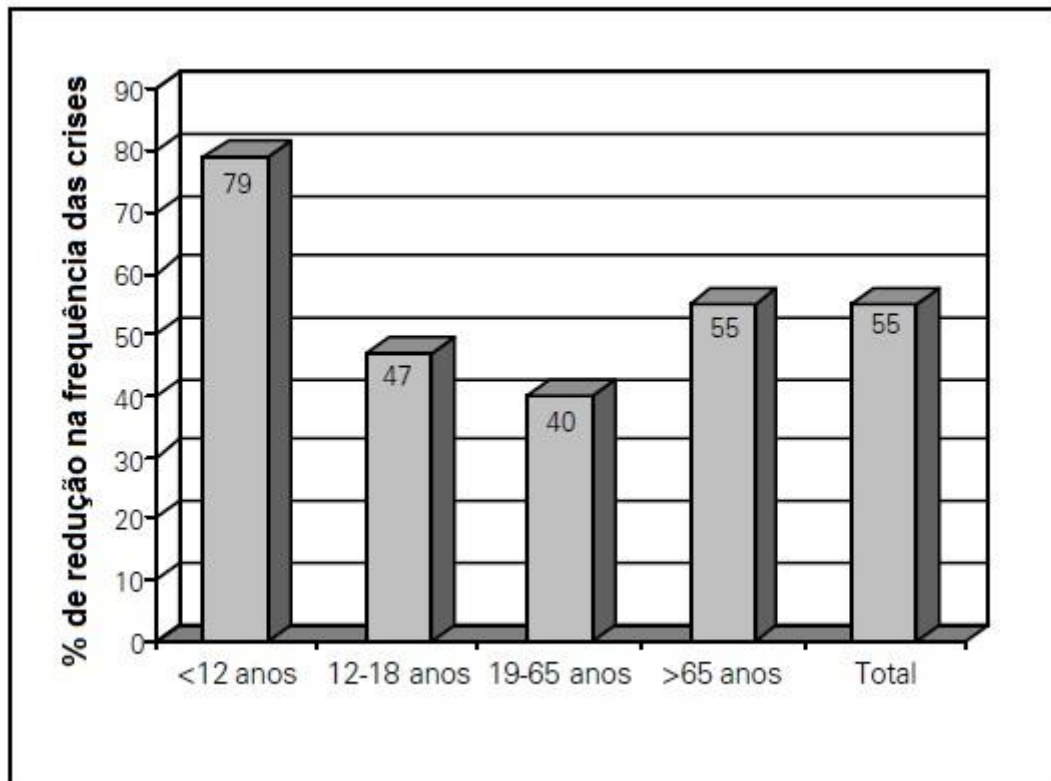
Figura 25: Topografia das subunidades $\alpha 2\delta$ -1



Fonte: (PATEL; DICKENSON, 2016)

Herranz et al. (2000), verificou por meio de um estudo observacional multicêntrico, que adicionava a gabapentina ao tratamento de cada paciente e verificou-se que houve a diminuição na porcentagem de crises como pode ser observado no gráfico a seguir.

Gráfico 1: Porcentagem de redução da frequência das crises seis meses depois da associação com Gabapentina



Fonte: (HERRANZS et al., 2000)

F) Lamotrigina

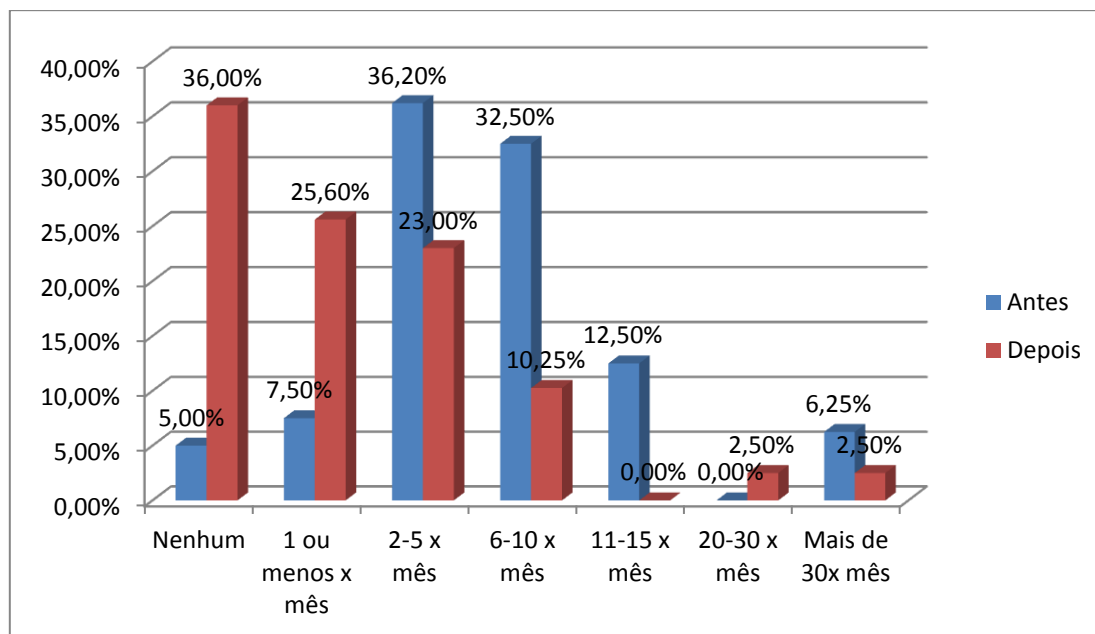
A lamotrigina (Fig. 26) tem efeito principalmente nas crises parciais e secundariamente generalizadas. Este fármaco bloqueia as deflagrações repetitivas persistentes dos neurônios da medula espinhal e retarda a recuperação da inativação dos canais e Na^+ . Além disso, ela pode bloquear diretamente os $\text{v}o\text{c}^{\text{s}}$ de Na^+ estabilizando a membrana pré-sináptica inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e aspartato, porém não bloqueiam os receptores NMDA de glutamato (ÁLVAREZ; BORGES, 2005; RANG et al., 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012).

Figura 26 - Estrutura química da lamotrigina

Fonte: (YUCUBIAN, 2002)

Diazgranados et al. (2015) realizou um estudo com pacientes que apresentaram algum tipo de resistência a utilização de DAE e dos que utilizavam a terapia medicamentosa, foi verificado que com a adição da lamotrigina ao tratamento, 97,3 % dos pacientes apresentaram uma melhora nas crise, dos quais 85,2% a redução foi maior que 50%, além de haver a diminuição do número de medicamentos que o paciente deveria administrar, o que foi corroborado por outros trabalhos, como mostrado no gráfico 2. Os autores também citaram o aumento da sonolência, uma reação adversa importante deste medicamento.

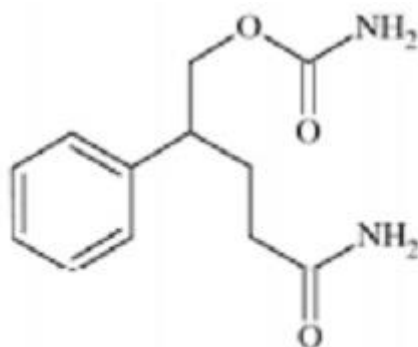
Gráfico 2: Porcentagem do número de crises epilépticas antes e depois a introdução da Lamotrigina ao tratamento



Fonte: (DIAZGRANADOS et al., 2015)

G) Felbamato

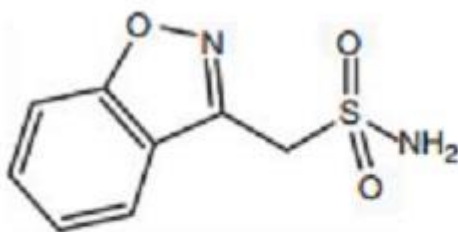
O felbamato, (Fig. 27) possui espectro clínico mais amplo que os antiepilépticos de primeira geração. Ele atua por diversos mecanismos sendo eles antagonismo nos canais de NMDA, agonista dos receptores GABA_A e no prolongamento da inativação dos voc's de Na⁺. Seu uso está associado às crises intratáveis, não responsivas a outros fármacos, ou seja, aos casos refratários (GÓMEZ, 2015; MCNAMARA, 2012). Seus efeitos adversos dependem da dose. Em geral causa insônia, visão turva, cefaleia, vertigem, anorexia, náuseas e vômitos, sendo que em tratamentos crônicos pode levar a perda de peso e maior incidência de infecções do trato respiratório (GÓMEZ, 2015).

Figura 27 - Estrutura química do felbamato**Felbamato**

Fonte: (WASZKIELEWICZ, 2013)

H) Zonisamida

Acredita-se que este fármaco atue no prolongamento da inativação dos voc's de Na⁺ e Ca²⁺ do tipo T, podendo ainda ter outros efeitos, atuando, por exemplo, como potencializador das ações do GABA. Pode ser eficaz como monoterapia, sendo utilizado principalmente em crises parciais e generalizadas (DUPONT, 2010; RANG et al., 2012; MCNAMARA, 2012).

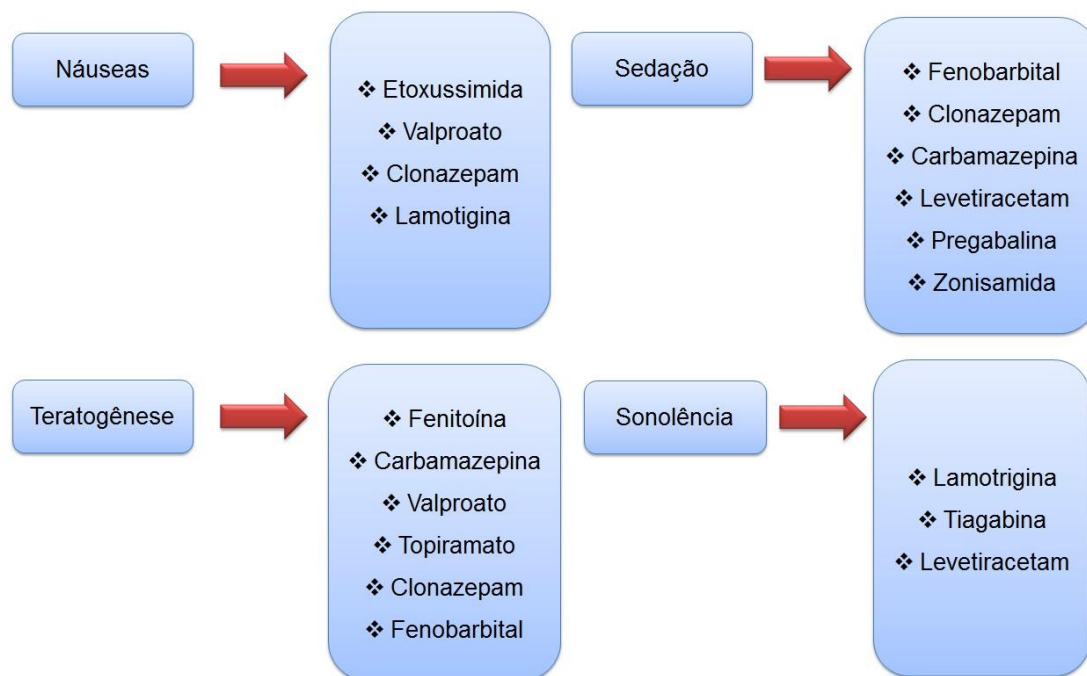
Figura 28 - Estrutura química da zonisamida**Zonisamida**

Fonte: (BERMEJO; ANCIONES, 2009)

4.5 Reações adversas dos DAE

Após a análise dos medicamentos vimos que todos ocasionam reações adversas importantes que podem ser ligados ao uso dos fármacos. Os efeitos mais comuns são sonolência, sedação, náuseas que em alguns casos podem levar a problemas com a alimentação, malformações fetais nos casos das grávidas como podemos verificar no fluxograma abaixo:

Fluxograma 6 - Principais reações adversas associado com os fármacos



Fonte: (BETTING; GUERREIRO, 2008; RANG et al, 2012; TRIPATHI, 2006; MCNAMARA, 2012)

Além das reações adversas, outra situação que ocorre com o uso dos DAE são as interações entre eles (Tabela 1).

Tabela 1- Efeito Indutor e inibidor das principais DAE nas enzimas hepáticas

DAE	METABOLIZADOR	INDUTOR	INIBIDOR
Fenobarbital	CYP2C19	CYP1A, CYP2A6, CYP2B, CYP2C, CYP3A, UGTs	
Fenitoína	CYP2C9 e CYP2C19	CYP2C, CYP3A e UGTs	
Carbamazepina	CYP3A4 e CYP3A5 CYP2B1, CYP2C9, CYP2A6 e UGT1A6	CYP1A2, CYP2C, CYP3A e UGTs	
Valproato			CYP2C9, UGTs e epóxido hidroxilase
Lamotrigina	UGT	UGTs	
Oxcarbamazepina	MHD por UGT	CYP3A4 e UGTs	CYP2C19
Topiramato	60 a 80% renal inalterada	CYP3A4* e a oxidação	CYP2C19
Gabapentina	Excreção renal inalterada		
Vigabatrina	60 a 80% renal inalterada		
Levetiracetam	66% renal inalterada		
Zonisamida	CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5		
Tiagabina	CYP3A4		

Fonte: Modificado de (SILVADO, 2008)

A biotransformação da maioria dos DAE ocorre no fígado pelo citocromo P450. As isoformas das CYPS realizam a oxidação dos fármacos facilitando a sua eliminação. No caso, quando são utilizados os DAE pode haver uma indução de algumas destas enzimas podendo acelerar o processo de eliminação de outros fármacos prejudicando o efeito terapêutico, como no caso da carbamazepina, que por meio da indução da CYP 2C19 e CYP 3A3/4 pode aumentar o metabolismo do ácido valpróico reduzindo o efeito terapêutico do mesmo, ou mesmo favorecendo o desenvolvimento de tolerância a própria substância indutora. Os DAE ainda podem inibir estas mesmas enzimas, podendo levar a um aumento no tempo de ação dos fármacos correndo o risco de ter uma intoxicação. Podemos relatar o caso da fenitoína, que induz a CYP3A4 responsável por tornar a carbamazepina um composto inativo, assim quando é feita esta associação, verifica-se uma redução nos níveis de carbamazepina podendo ficar em na faixa subterapêutica, e desta forma sem o efeito terapêutico seja observado (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JUNIOR, 2004; SILVADO, 2008)

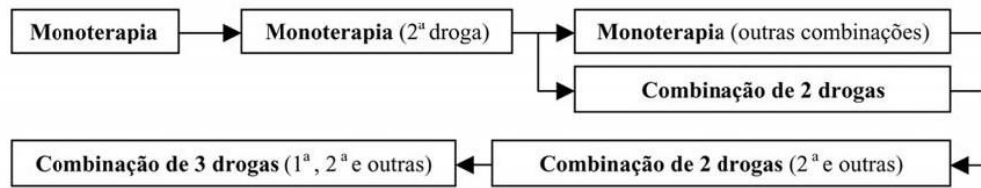
4.6 Protocolos de tratamento das crises epilépticas

O tratamento com os compostos previamente abordados pode ser feito como monoterapia, ou seja, com a administração de um único fármaco, ou pela associação de dois ou mais, a chamada politerapia (FERNÁNDEZ-SUÁREZ, 2015).

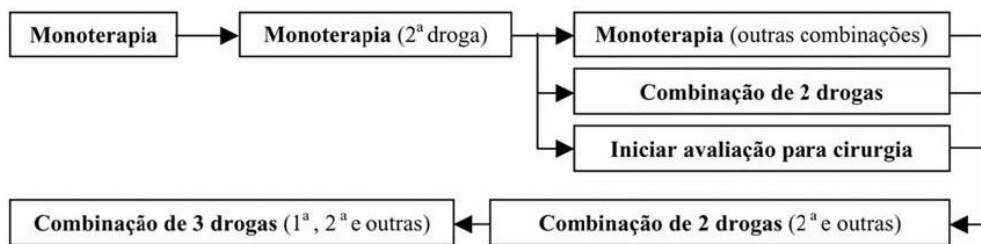
Betting et al (2003) com pesquisas sobre os tipos de tratamentos e a terapia a ser adotada, montaram um fluxograma (fluxograma 7) para a escolha da terapia com base no que se é adotado pelos especialistas brasileiros, observando que para cada um dos três principais tipos de epilepsias previamente citadas. Iniciou-se a administração por apenas um fármaco, onde em cada um dos casos tomam rumos diferentes de acordo com o tipo de epilepsia.

Fluxograma 7 - Estratégia geral para a escolha do tipo de tratamento a ser abordado

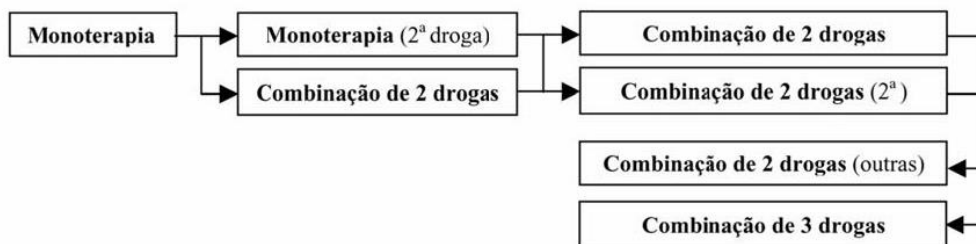
Epilepsia Generalizada idiopática: Estratégia geral.



Epilepsia focal sintomática: Estratégia geral.



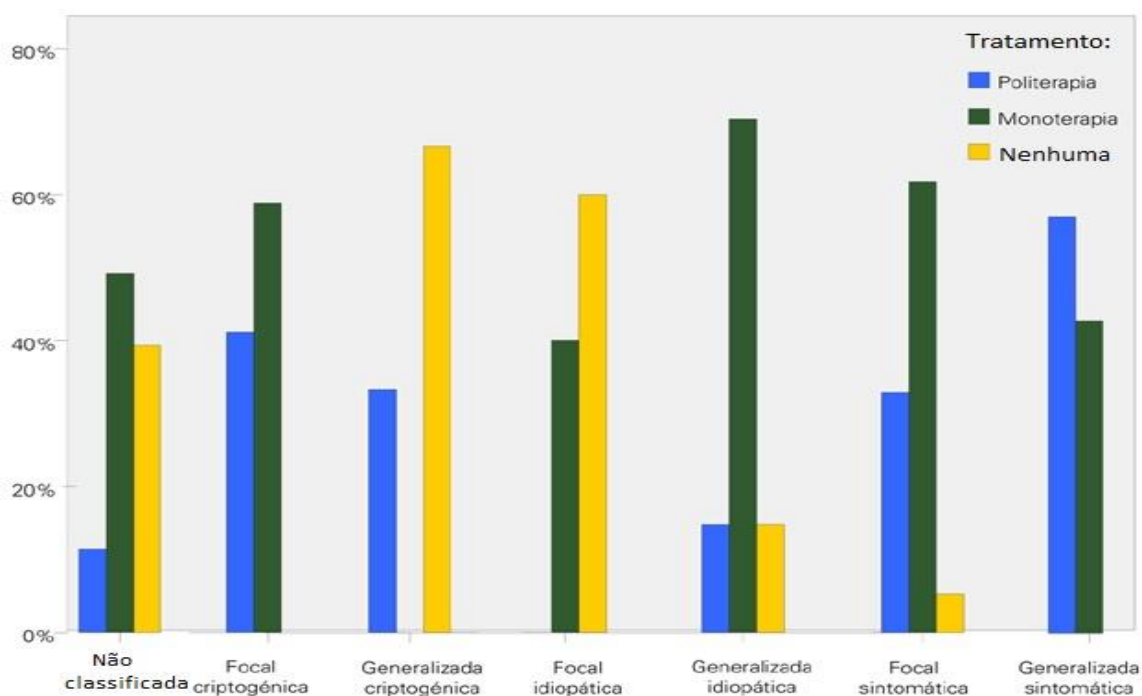
Epilepsia Generalizada sintomática: Estratégia geral.



Fonte: (BETTING et al., 2003)

As informações obtidas no fluxograma 7, podem ser comparadas com as informações apresentadas no gráfico 3. Nele podemos observar que é mais comum à utilização da monoterapia, como uma estratégia inicial, seguida pela politerapia, principalmente nos casos das crises generalizadas sintomáticas, quando a monoterapia não é eficaz em aliviar o quadro apresentado pelo paciente. Logo, onde geralmente os quadros de epilepsia possuem maior índice de refratariedade aos fármacos, a politerapia é preconizada (FERNÁNDEZ-SUÁREZ, 2015).

Gráfico 3 - Relação entre o tipo de tratamento e a crise epiléptica.



Fonte: (FERNÁNDEZ-SUÁREZ, 2015)

A prescrição dos fármacos antiepilépticos pode ser direcionada para tipos específicos de epilepsias, dependendo da necessidade solicitada na crise, como observamos na tabela 2, na qual vemos o arranjo de fármacos para cada tipo de epilepsia específica.

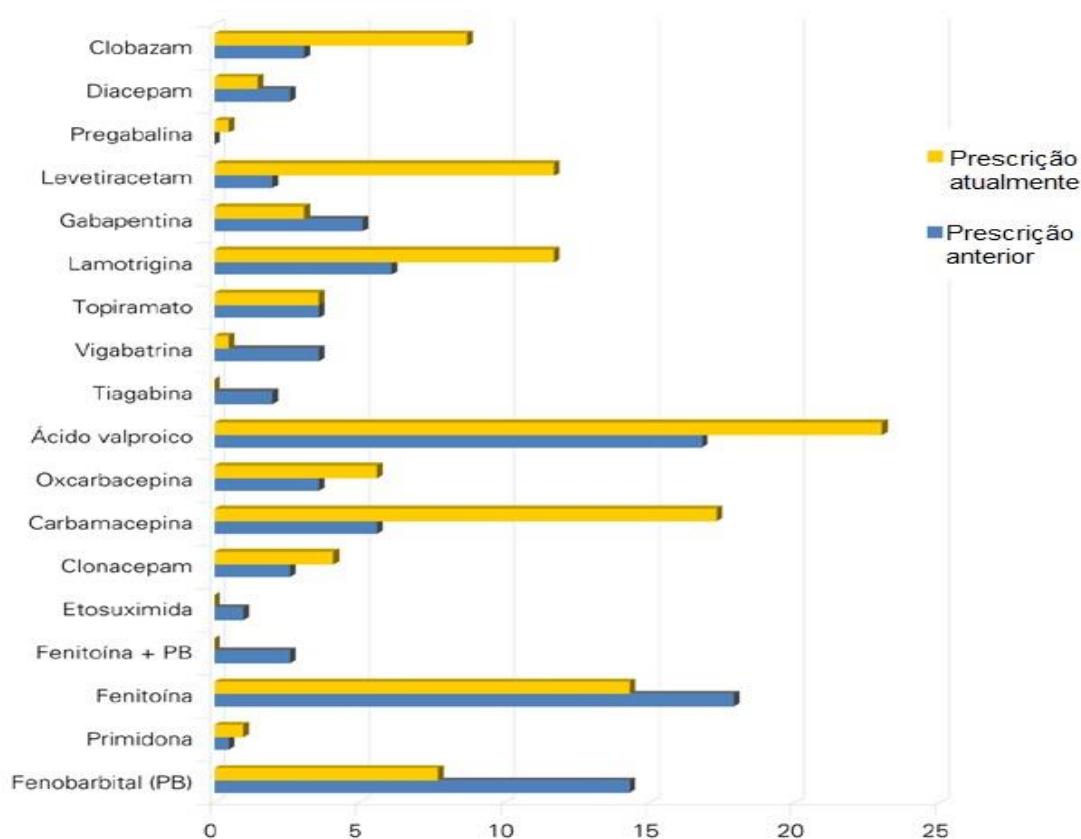
Tabela 2 – Fármacos comumente utilizados para as determinadas epilepsias

	Crises focais	Crises generalizadas			
		Tônico-clônicas	Ausências	Mioclônicas	Atônicas/tônicas
Drogas de primeira escolha	Carbamazepina Fenitoína	Carbamazepina Fenitoína Valproato	Etosuximida Valproato	Valproato Clonazepam	Valproato
Drogas de segunda escolha	Valproato Fenobarbital Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Lamotrigina Topiramato (?)	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Nitrazepam Topiramato Lamotrigina

Fonte: (YACUBIAN, 2002)

Ao ser observado, a tabela acima, nota-se que um dos medicamentos mais utilizados é o valproato (Gráfico 4), o qual possui alta eficácia, como já descrito anteriormente. Logo, os portadores de epilepsia geralmente são responsivos ao tratamento com esta substância, provavelmente devido ao seu amplo mecanismo de ação, dentre os quais podemos citar a inibição da GABA-T e da SSADH.

Gráfico 4 - Utilização dos fármacos em relação ao tempo analisando a prescrição anterior e as terapias aplicadas nas datas de hoje.



Fonte: (FERNÁNDEZ-SUÁREZ, 2015)

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, os protocolos clínicos para tratamento das epilepsias, baseados nas evidências de eficácia e efetividade do medicamento, apresentam as seguintes recomendações.

Tabela 3 – Protocolos clínicos para tratamento das epilepsias de acordo com o ministério da saúde do Brasil

Faixa etária	Epilepsia	Fármaco
Adulto	Focal	Carbamazepina, Fenitoína, Ácido valpróico
Criança	Focal	Carbamazepina
Idosos	Focal	Lamotrigina Gabapentina
Adultos e crianças	Tônico-clônica	Ácido valpróico

Fonte: (BRASIL, 2013)

No caso dos idosos e crianças, eles entram no grupo dos casos especiais, e principalmente nos idosos, no qual são preconizados que sejam prescritos os antiepiléticos que não atuem como indutores enzimáticos do metabolismo hepático, além da tentativa de evitar a politerapia (BRASIL, 2013).

McNamara (2012) referem - se aos tratamentos em conjunto com os tipos de crises. No caso das crises parciais ou focais, assim como foi preconizado pelo ministério da saúde, os fármacos mais eficazes em adultos foram a carbamazepina e a fenitoína. Enquanto nos casos das convulsões tônico-clônicas também foi mostrado uma maior eficácia do valproato.

Outra informação que foi correlatada em ambas as consultas foi quanto ao tratamento das crises de ausência onde o etossuximida e o valproato foram considerados igualmente competentes para o tratamento. (BRASIL, 2013; MCNAMARA, 2012).

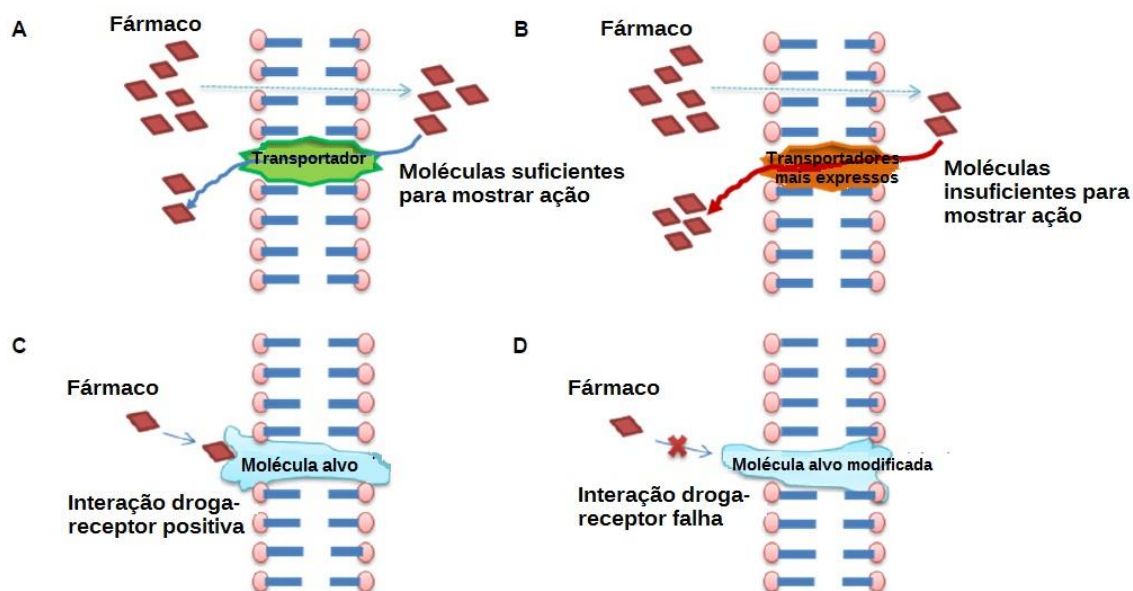
McNamara (2010) cita que o anticonvulsivante ideal deveria ser aquele que suprisse todas as convulsões sem causar qualquer efeito indesejado, ou seja, nenhuma RAM, porém na verdade não é o que ocorre. Infelizmente, cerca de 30% dos pacientes não controlam a atividade epilética com os medicamentos, sendo que desses, 40% são considerados refratários aos tratamentos enquanto outros sofrem com os efeitos adversos (PORTO et al., 2007; SHARMA et al., 2015).

4.7 Epilepsias refratárias

Muitas causas podem estar associadas à farmacorresistência, como por exemplo, anormalidades na formação cerebral, alterações nas proteínas transportadoras presentes na barreira hematoencefálica, que funcionam no efluxo dos antiepiléticos do cérebro, falta do fornecimento necessário de oxigênio, ou as que são devido à presença de canalopatias (SHARMA et al., 2015). Essa farmacorresistência faz com que os medicamentos antiepiléticos não tenham ação no organismo, provocando um difícil controle das crises epiléticas. Nesses pacientes as crises podem ser diminuídas pela medicação, mas não controladas (RIZZUTTI et al., 1999).

Outro importante mecanismo que pode explicar a resistência provocada nas epilepsias intratáveis (Fig. 29) é a presença de transportadores mais expressos na região intestinal, que causam o efluxo das drogas absorvidas pelos enterócitos para a luz, mostrando uma insuficiência de moléculas de fármaco, deixando sua biodisponibilidade na janela subterapêutica. Além disso, quando o paciente possui alguma alteração na proteína que se liga ao fármaco, não ocorre a ligação fármaco-receptor, assim o efeito terapêutico não será observado (SHARMA et al., 2015).

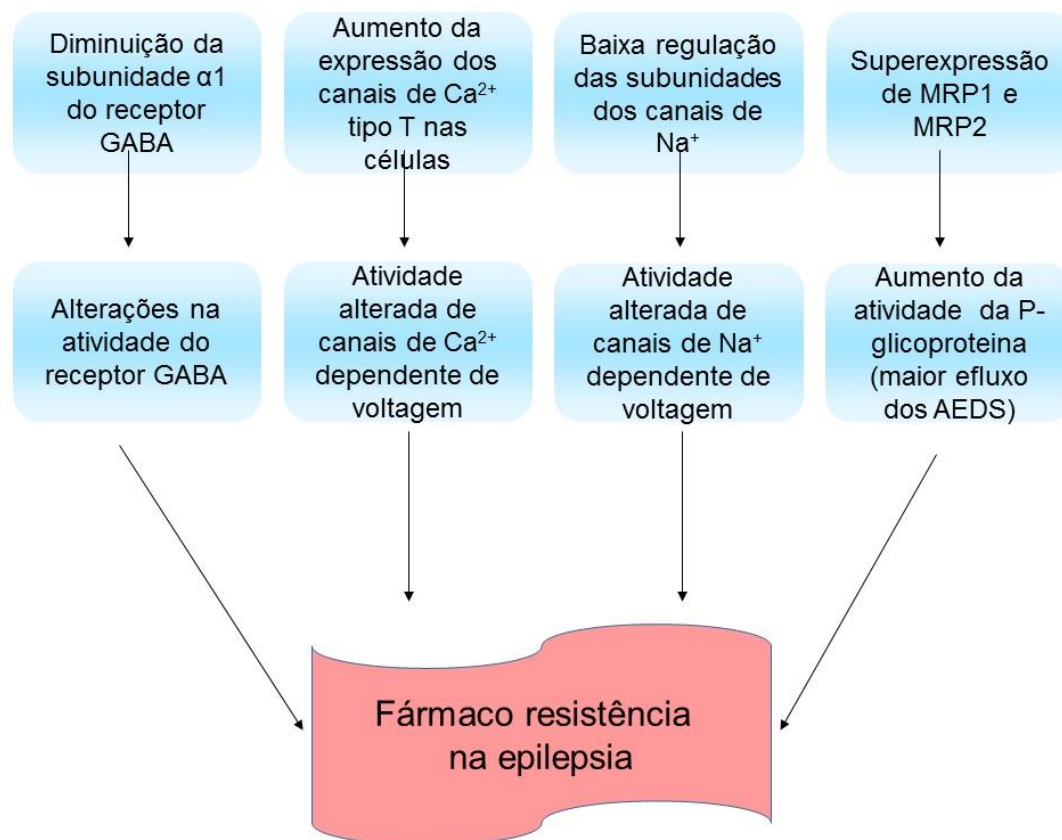
Figura 29 - Representação dos mecanismos de resistência sendo A - o transportador (P-glicoproteína) normal e o B - o transportador sendo muito expresso. C - uma proteína de ligação normal enquanto no D - proteína modificada



Fonte: Modificado de (SHARMA et al., 2015)

No fluxograma abaixo, podemos observar exemplos de canalopatias que dificultam o efeito terapêutico de DAE. Além disso, também está em evidência o aumento da P-glicoproteína, que além de dificultar o processo de absorção intestinal, também é responsável pelo efluxo de substâncias do cérebro para o sangue (HUBER; MARUIAMA; ALMEIDA, 2010; SHARMA et al., 2015).

Fluxograma 8 - Representação esquemática dos mecanismos de resistência na epilepsia



Fonte: Modificado de (SHARMA et al., 2015)

4.7.1 As canalopatias e as epilepsias

A epilepsia provocada por alterações genéticas localizadas durante a formação de alguns canais iônicos pode alterar o potencial de ação do neurônio, como, por exemplo, o de Ca^{2+} , K^+ , Na^+ e Cl^- , além disso, pode criar uma resistência aos tratamentos que agem nestes canais (Fluxograma 9) (SILVA, SOUZA E SILVA, 2014).

Essas alterações contribuem para a ampla diversidade das epilepsias humanas, e são as principais responsáveis por algumas formas mais comuns como a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) ou epilepsia de ausência infantil (EAI) onde a terapia preconizada é a etossuximida e o valproato no caso da EAI e o valproato e clonazepam no caso da EMJ (MCNAMARA, 2012; YUCUBIAN, 2002).

As alterações genéticas nos canais de Na^+ são alteração do gene SCN1A e/ou SCN2B , que mudam as subunidades α e β do canal que poderá acarretar no aumento da corrente de Na^+ (Fluxograma 9) e consequentemente provocar excitabilidade neuronal, levando a epilepsia como apresentado no quadro 2 (MCNAMARA, 2012; PORTO et al., 2007). O gene SCN1A quando expresso em menor quantidade em adultos por determinadas mutações, possui significativamente menor sensibilidade para a carbamazepina mostrando um tipo de farmacoresistência (STERJEV et al., 2012).

Fluxograma 9 - Relação das alterações nos canais e o potencial de ação



Fonte: (MCNAMARA, 2012; PORTO et al., 2007; SILVA, SOUZA, SILVA, 2014)

Outro canal que pode sofrer alterações é o canal de K^+ (Quadro 2), que de uma maneira geral diminui a repolarização do neurônio, o qual pode levar a

efeitos de excitabilidade nestas células, pela elevação no potencial de membrana gerado (Fluxograma 9) (SILVA, SOUZA, SILVA, 2014; PORTO et al., 2007)

O Ca^{2+} está associado com a hiperexcitabilidade reflexa, que ocorre em processos convulsivos e por isso pode causar uma variedade de epilepsias (Quadro 2). A alteração no gene CACNA1H pode causar um desvio despolarizante na inativação sensível à voltagem, isso leva maior influxo de Ca^{2+} pela abertura do canal e favorecimento a despolarização (Fluxograma 9), tendo como resultado oscilações do circuito tálamo-cortical e na propensão para as crises nos pacientes com EAI (SILVA, SOUZA, SILVA, 2014).

Os neurônios GABAérgicos produzem o neurotransmissor GABA que age principalmente nos canais de Cl^- . Estes também podem sofrer mutações (Quadro 2), predispondo ataques epilépticos. Os canais de Cl^- são importantes para a regulação da excitabilidade neuronal. Uma vez que o GABA é um neurotransmissor inibitório, ele pode controlar as despolarizações descompensadas. Nestes canais, temos três principais tipos de mutações. No gene GABRA1, que está associado à subunidade α do canal, onde pode diminuir a corrente de Cl^- indicando o surgimento de crises pela falha do receptor (SILVA, SOUZA, SILVA, 2014); no gene GABRG2, que está associado com a subunidade Y2, relacionada a diminuição da amplitude da corrente de Cl^- , não causando comprometimento em sua função o que sugere diminuição da quantidade de receptores mostrado por Kang e Macdonald (2004) que diminui a corrente inibitória (SILVA, SOUZA, SILVA, 2014; PORTO *et al.*, 2007); Ainda temos as mutações decorrentes do gene GABRB3 que diminuem a amplitude da corrente de Cl^- . Estudos recentes mostraram que uma das mutações a G32R, acabou por aumentar a subunidade $\beta 3$ e diminuir a Y2, o que acaba por uma mudança nos receptores onde forma receptores com tempo de abertura mais curto (SILVA, SOUZA, SILVA, 2014).

Quadro 2 – Alterações genéticas ligadas aos canais iônicos na fisiopatogenia das epilepsias

Canal iônico mutado	Gene	Consequência	Epilepsia associada	Farmacoterapia
Na ⁺	SCN1A	Provoca ganho de função e aumento na corrente de Na ⁺ provocando excitabilidade neuronal	Epilepsia generalizada	Valproato
	SCN2A		Epilepsia familiar benigna do neonato	-
	SCN3A		Epilepsia focal	Carbamazepina/ fenitoína
M (K ⁺)	KCNQ2	Diminui a repolarização, gerando uma hiperexcitabilidade.	Epilepsia Familiar Benigna Neonatal	-
	KCNQ3			-
	KCNMA1	Aumenta a sensibilidade do canal ao Ca ²⁺ , produzindo uma maior corrente de potássio.	Epilepsia Generalizada e Discinesia Paroxística	Valproato
Ca ²⁺	CACNA1H	Maior influxo de Ca ²⁺ pela abertura do canal em potenciais de membrana mais hiperpolarizados	Epilepsia de Ausência da Infância (EAI),	Valproato/ etossuximida
			Epilepsia de Ausência Juvenil (JAE), Epilepsia	
			Mioclônica Juvenil (JME), Epilepsia Astática Mioclônica (MAE).	Valproato/ Clonazepam

Cl ⁻	GABRA1	Diminuição na corrente de Cl ⁻ , indicando que as crises podem surgir pela perda de função do receptor.	Epilepsia Mioclônica Juvenil (JME)	Valproato/ Clonazepam
	GABRG2	Corrente inibitória GABAérgica diminuída	Epilepsia de Ausência da Infância (CAE)	Etossuximida/ valproato
	GABRB3			

Fonte: (MCNAMARA, 2012; PORTO et al., 2007; SILVA, SOUZA, SILVA, 2014; WASZKIELEWICZ, 2013)

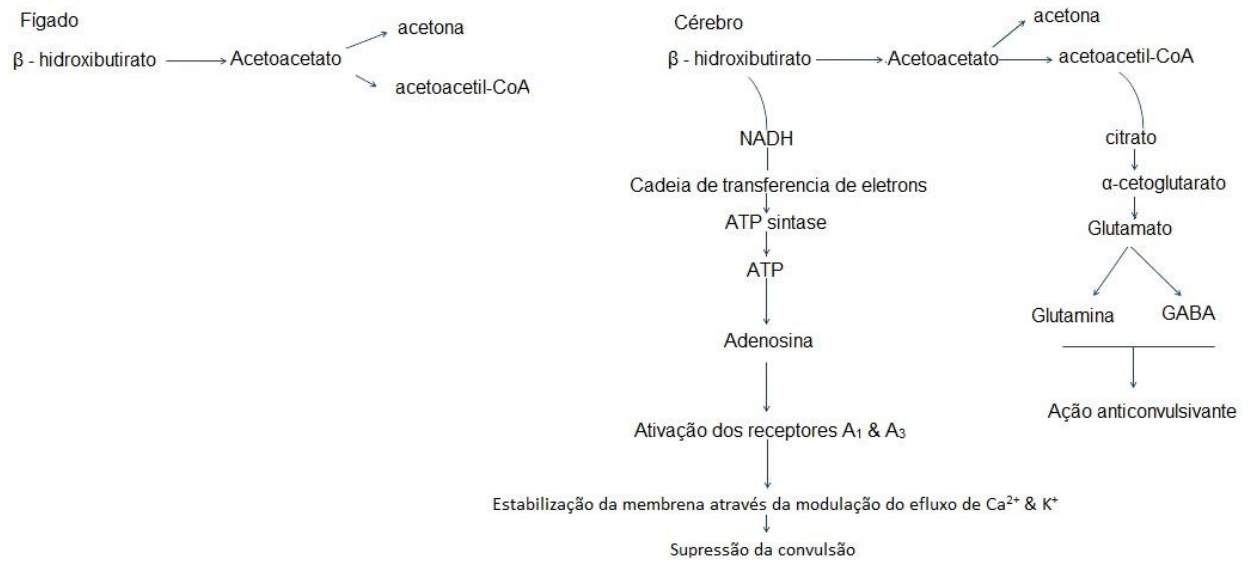
Podemos dizer que a fisiopatogenia das epilepsias, está altamente ligada com as alterações genéticas, onde pode ocorrer uma mudança no potencial de ação (Fig. 2) que tem como base as mutações nos canais iônicos, o que sugere o tipo de epilepsia que o paciente possa ter (MCNAMARA, 2012; PORTO *et al.*, 2007; SILVA, SOUZA, SILVA, 2014).

Assim, com a farmacorresistência, foi proposto um grupo terapias alternativas, ou não convencionais para obter mais resultados aos tratamentos, tendo como o exemplo da dieta cetogênica.

4.8 Dieta cetogênica

A dieta cetogênica pode ser utilizada como uma terapia para a diminuição da frequência das crises. Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado, porém alguns autores acreditam que o seu efeito é causado pelo balanço negativo de água e sódio. Já Sharma et al. (2015) verificou que o possível mecanismo de proteção causado pela dieta é pela diferença de processamento dos corpos cetônicos no cérebro e no fígado (Fig. 30).

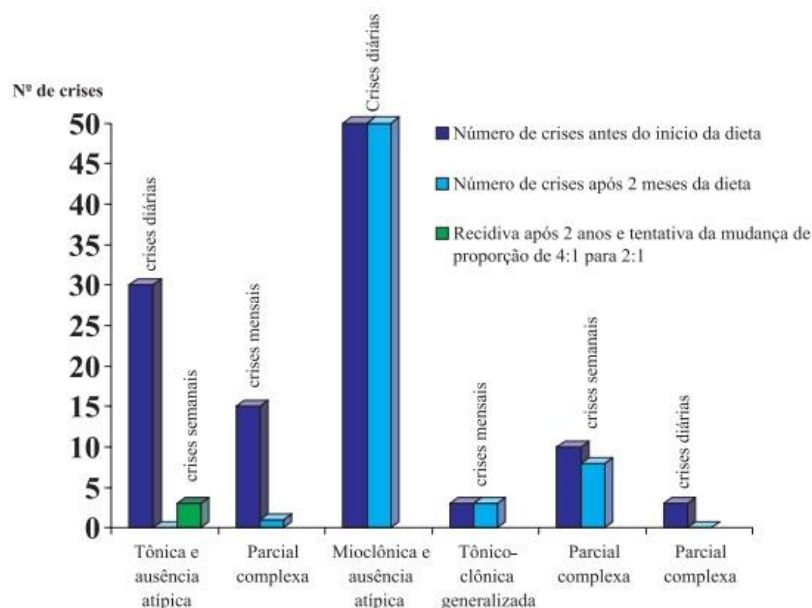
Figura 30 - Representação do processamento dos corpos cetônicos no fígado e no cérebro



Fonte: Modificado de (SHARMA et al., 2015)

É importante destacar que sua eficácia é observada principalmente em crianças acima de um ano de idade, isso se deve pela capacidade do sistema nervoso central conseguir extrair e oxidar os corpos cetônicos em crianças. Quanto aos tipos de crises sua eficiência parece maior nas crises atônicas, porém observa-se repostas em outros tipo como pode ser visto no gráfico 5 (GARZON, 2002; RIZZUTTI et al., 1999).

Gráfico 5 - Tipos de crises e respostas com a dieta cetogênica

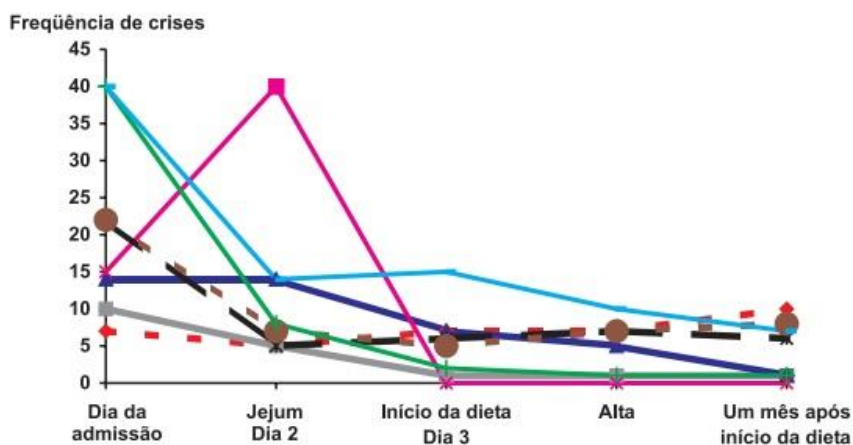


Fonte: (GARZON, 2002)

Os efeitos adversos que poderão acontecer são, hipoglicemia, constipação intestinal, acidose, pedras nos rins, hipercolesterolemia, e fome. Porém, possuem altos níveis de eficácia quando comparado aos antiepiléticos, sendo mais tolerado em algumas situações demonstrando efeito em um curto período de tempo, reduzindo a frequência das crises (gráfico 6), observando ainda o aumento da atividade GABA no cérebro (SHARMA et al., 2015).

No gráfico abaixo, nota-se uma diminuição das crises epiléticas de diferentes frequências, sendo que após um mês o início da dieta observa-se uma diminuição das frequências das crises.

Gráfico 6 - Melhora da frequência das crises epilepticas após implantação da dieta cetogênica



Fonte: (GARZON, 2002)

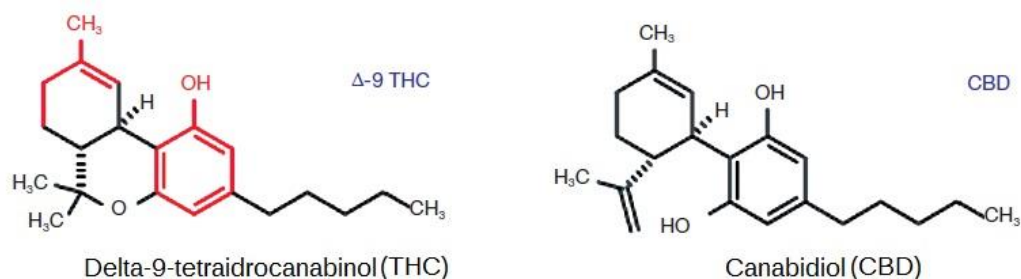
Outra terapia alternativa que está ganhando espaço nos últimos tempos pelas limitações dos esquemas terapêuticos citados, e pela farmacorresistência de alguns fármacos e o baixo efeito terapêutico, é a utilização da planta *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, como será abordado a seguir.

4.9 Potencial terapêutico dos derivados da *Cannabis sativa*

O uso da *Cannabis sativa* para tratamento de doenças já é conhecido há mais de 4000 anos. Sua origem ocorreu na China onde era utilizada no tratamento de reumatismos, apatia e como sedativo. O uso para outros fins começou na Índia onde eram utilizadas as flores, as folhas e o caule cozidos para produzir um líquido para rituais religiosos cujo nome remetia a “fonte de prazeres” (GONTIÈS; ARAÚJO, 2003).

As duas principais substâncias psicoativas, que podem ser encontrados na *Cannabis sativa* são o Δ -9-tetraidrocanabidiol (THC) (Fig. 31), que é considerado a substância mais psicoativa, por isso é atribuído o fato do composto ser responsável pelos efeitos causados no uso recreativo da droga, e o canabidiol (CBD) (Fig. 31), que foi isolado pela primeira vez em 1940 (SANTOS, 2015).

Figura 31: Estrutura química do THC e do CBD respectivamente



Fonte: (FILLOUX, 2015)

Por serem altamente lipofílicos, os canabinóides penetram rapidamente em tecidos altamente vascularizados, como pulmões, coração, fígado, rins e SNC, dentre outros, fazendo com que haja uma diminuição rápida no plasma. Cerca de 1% é encontrado no cérebro quando administrado por via intravenosa, provavelmente devido à alta taxa de perfusão do cérebro. São altamente ligados a proteínas plasmáticas e 10% ligados as células vermelhas. Seu metabolismo ocorre principalmente no fígado pela hidroxilação e oxidação catalisada pelo complexo P450, sendo a isoenzima a CYP2C, se

transformando em 7-OH-CBD. Sua eliminação ocorre pelas fezes e pela urina, sendo que grande parte é eliminado pelas fezes. Sua meia vida é de 18-32 horas (DEVINSKY et al.; GROTENHERMEN, 2003).

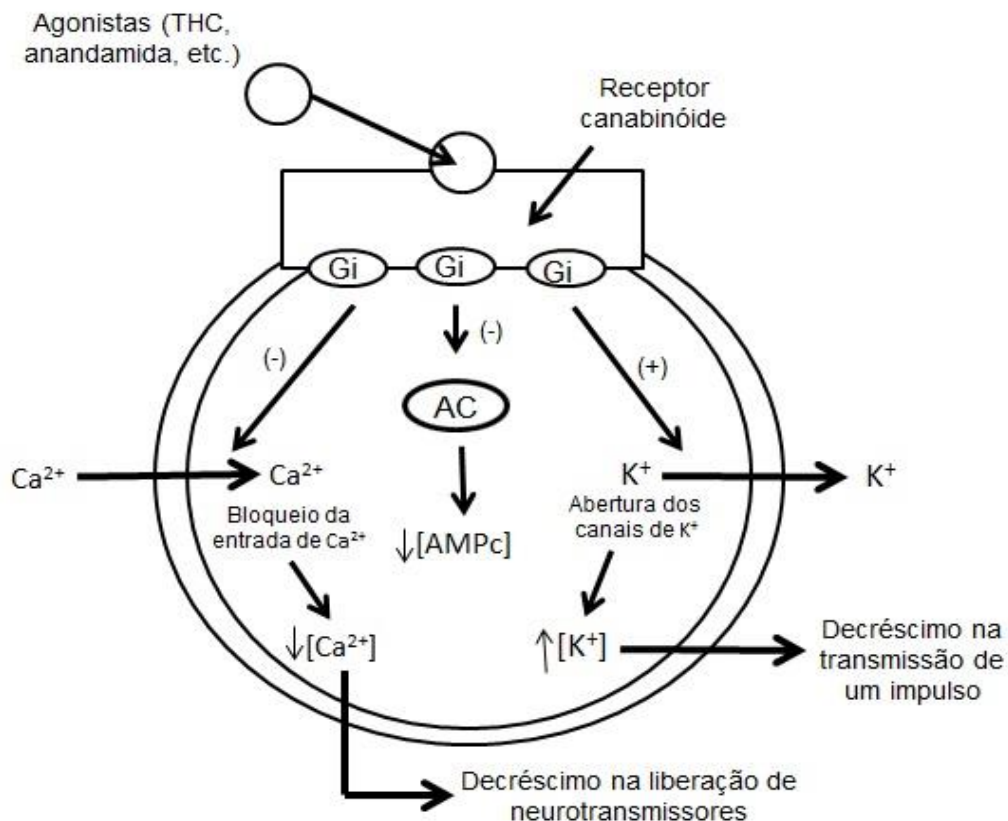
4.9.1 Mecanismo de ação nas epilepsias

Os canabinóides interagem com os receptores CB₁ e CB₂, ambos receptores metabotrópicos. O receptor CB₁ é expresso principalmente no hipocampo e em outras partes do sistema nervoso central (SNC); já o CB₂ está ligado ao sistema imunológico, encontrado principalmente em linfócitos (FILLOUX, 2015). Os receptores são acoplados a proteína Gi que quando estimulada, inibe a adenilatociclase, diminuindo a concentração de [AMPC]i, causando nos neurônios o fechamento dos canais de Ca²⁺ diminuindo a concentração de [Ca²⁺]i, abrindo os canais de K⁺ causando o seu efluxo hiperpolarizando o neurônio e conseqüentemente diminuindo a liberação de neurotransmissores (Fig. 32) (HONÓRIO; SILVA, 2006).

Estudos evidenciam que receptores CB₁ estão expressos em muitas sinapses glutamatérgicas o que mostra a sua eficácia no caso das convulsões, pela hiperpolarização causada pela ligação destes agonistas, impedirá a passagem da mensagem excitatória para o próximo neurônio, bloqueando a propagação da excitação. Logo, a presença de receptores CB₁ em sinapses glutamatérgicas tem sido implicada na modulação de limiar de convulsão. Assim, o CBD pode atuar nos receptores CB₁ para inibir a liberação de glutamato nas sinapses glutamatérgicas (HONÓRIO; SILVA, 2006).

A expressão dos receptores CB₁ nas sinapses glutamatérgicas, provoca a inibição de glutamato que na epilepsia contribui para reduzir os limiares e controlar as crises epilépticas (WELTY; LUEBKE; GIDAL, 2014).

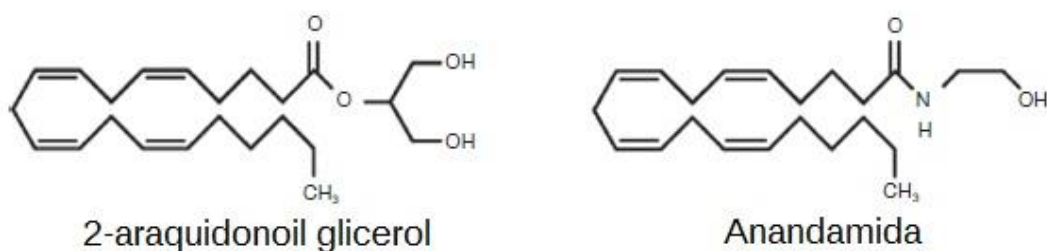
Figura 32: Mecanismo de ação dos canabinóides



Fonte: Modificado de (HONÓRIO; SILVA, 2006).

No nosso corpo, temos substâncias que são produzidas e atuam como agonistas desses receptores, sendo estes os canabinóides endógenos, ou endocanabinóides. Temos dois principais representantes a anandamida, que é um agonista parcial em ambos os receptores e o 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que atua como agonista pleno ou total. Eles são liberados de componentes fosfolipídicos encontrados na membrana a partir do ácido araquidônico. Há evidências de que são produzidos para diminuir a transmissão sináptica em períodos de intensa atividade celular (Fig. 33) (FILLOUX, 2015).

Figura 33: Estrutura química do 2-araquidonoil glicerol e da anandamida.



Fonte: (FILLOUX, 2015).

Abaixo, tem-se uma tabela que mostra as localizações dos receptores canabinóides e sua quantidade sendo abundante principalmente no córtex cerebral que está ligada as funções cognitivas importante nos casos das epilepsias (HONÓRIO; SILVA, 2006).

Tabela 4 – Localização dos receptores canabinóides no cérebro e funções associadas a estas áreas

Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides são abundantes	
<i>Região do cérebro</i>	<i>Funções associadas à região</i>
Gânglios basais	Controle de movimentos
Cerebelo	Coordenação dos movimentos do corpo
Hipocampo	Aprendizagem, memória, stress
Córtex cerebral	Funções cognitivas
Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides estão moderadamente concentrados	
<i>Região do cérebro</i>	<i>Funções associadas à região</i>
Hipotálamo	Funções de manutenção do corpo (regulação da temperatura, balanço de sal e água, função reprodutiva)
Amígdala	Resposta emocional, medo
Espinha dorsal	Sensação periférica, incluindo dor
Tronco cerebral	Sono, regulação da temperatura, controle motor

Fonte: (HONÓRIO; SILVA, 2006).

O CBD e o THC agem diretamente nos receptores presentes nos neurônios e seu mecanismo de ação é o mesmo explicado acima, ou seja, seu

potencial terapêutico para o tratamento das epilepsias pode ser associado com o fechamento dos canais de cálcio e pela geração de hiperpolarização. Com a inibição da liberação do glutamato, que é um neurotransmissor excitatório, irá diminuir as descargas cerebrais, que podem estar associadas a crises, sendo possível um controle contra as crises epiléticas (WELTY; LUEBKE; GIDAL, 2014, JONES et al..2009).

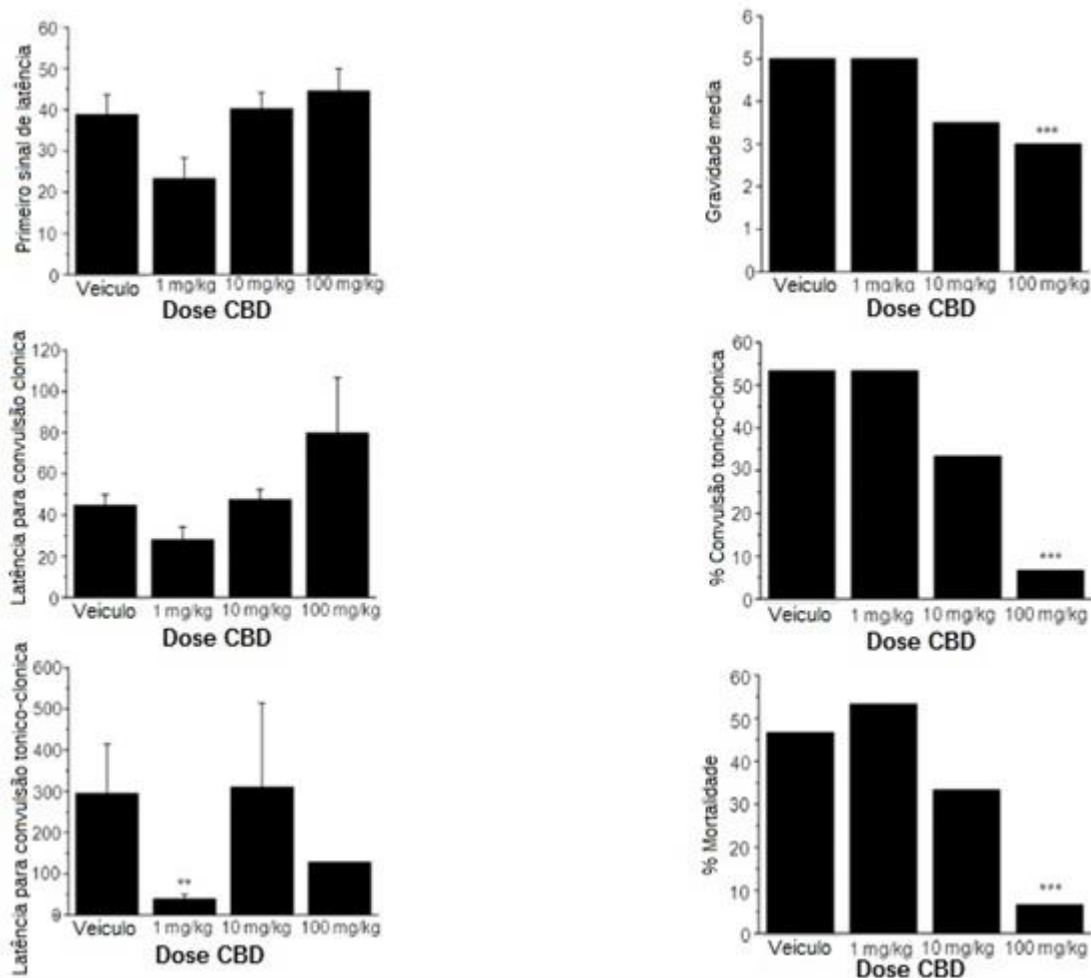
No tratamento da epilepsia, a *Cannabis sativa* começou a ficar em evidência aproximadamente em 1970, quando os primeiros artigos sobre as ações dos fitocanabinóides começaram a ser publicados, reduzindo as convulsões em animais experimentais (CUNHA et al., 1980; ZUARDI, 2008).

O primeiro estudo para avaliar os efeitos da *Canabis* sp começou no Brasil em 1980, onde, Carlini realizou um estudo duplo cego em pacientes que sofriam pelo menos uma crise por semana, mesmo recebendo outro anticonvulsivante (que não foi apresentado no artigo). Oito pacientes receberam entre 200 a 300 mg de CBD puro, via oral , por dia durante quatro meses. Dos oito pacientes, quatro que receberam a dose de CBD tiveram as crises totalmente abolidas durante o período de administração da droga e três tiveram uma redução significativa na frequência das crises e um não obteve resposta. Não houve uma avaliação do CBD na ausência de outro medicamento (CUNHA et al., 1980).

Jones et al (2010) utilizou o PTZ para induzir convulsões em 60 ratos machos Winstar, onde em um grupo foi aplicado CBD intraperitoneal 60 minutos antes de sua aplicação e em outro somente o veículo servindo como controle negativo. O PTZ age como antagonista de receptor GABA_A. Assim foi observado no estudo que houve um efeito anticonvulsivante, pela medida de gravidade da crise que diminuiu (Gráfico 7) e pela mortalidade que foi significativamente reduzida de 47% em veículo para 7% com 100 mg/kg de CBD (Gráfico 7).

Além disso, é observada a latência a crise tônica-clônica que quando é administrado 10mg/kg é maior que quando administrado 100 mg/kg, enquanto nas crises clônicas a latência é maior na administração com 100mg/kg (Jones et al, 2010).

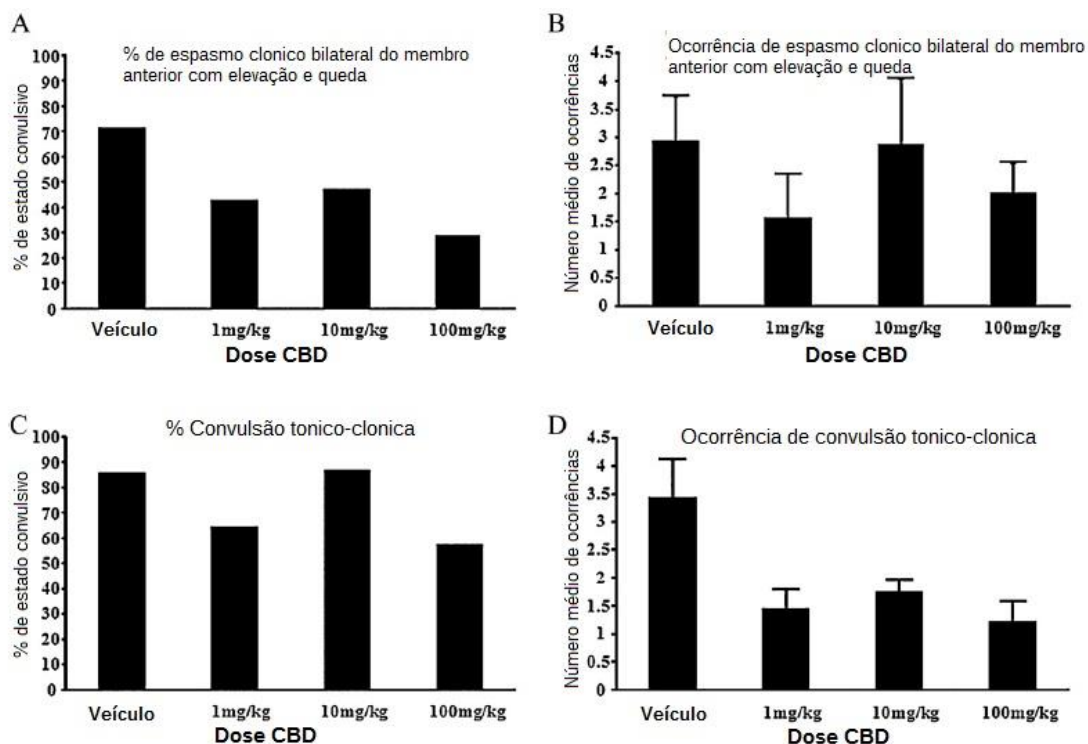
Gráfico 7: Representação gráfica de diferentes parâmetros com doses crescentes de CBD, mostrando o possível potencial terapêutico da *Cannabis sativa*.



Fonte: Modificado de (Jones et al, 2010)

Em outra pesquisa, Jones et al (2012) verificaram os efeitos do CBD em animais. Neste ele utilizou ratos Wistar, onde foram induzidas as convulsões com pilocarpina de forma focal no sistema límbico e com penicilina, que antagoniza as ações do receptor GABA_A, administrada diretamente nos ventrículos cerebrais para induzir as convulsões, mimetizando a epilepsia parcial. No modelo de indução pela pilocarpina, foi verificado uma redução nas crises convulsivas e diminuição da porcentagem de animais que desenvolveram crises tônico-clônicas (Gráfico 8 C e D).

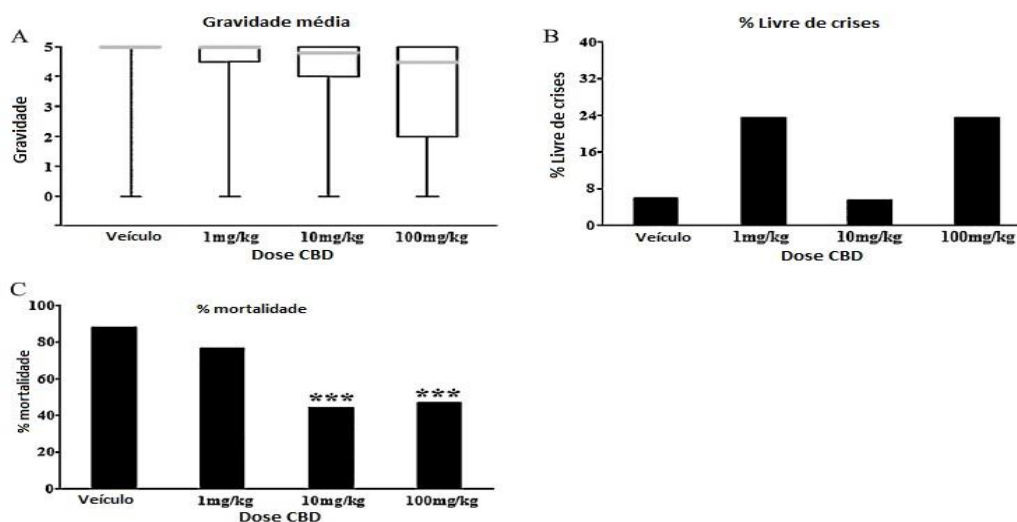
Gráfico 8: Análise gráfica mostrando que o CBD atenua convulsões do lobo temporal quando induzidas por pilocarpina



Fonte: Modificado de (Jones et al, 2012)

Já no modelo de penicilina, foi verificado que não se obteve grandes resultados, porém possibilitou o não desenvolvimento de crises tônico-clônica e a diminuição da taxa de mortalidade dos ratos (Gráfico 9 B e C). Portanto, verificou-se o efeito anticonvulsivante do canabidiol no tratamento das epilepsias.

Gráfico 9: Análise gráfica mostrando que o CBD atenua convulsões parciais quando induzidas por penicilina



Fonte: Modificado de (Jones et al, 2012)

Devinsky foi autorizado a conduzir um estudo aberto (pacientes sabem qual produto estão recebendo), sobre o CBD com um produto que é 98% CBD com o nome de Epidiolex. A dose máxima liberada é de 25 mg/Kg/dia associado a medicamentos já utilizados pelos pacientes. Os resultados dos primeiros 23 pacientes foram que houve uma redução de 50% das crises em 39% dos pacientes sendo que alguns obtiveram o controle total das crises (BRUCKI et al., 2015).

No continente sul americano, vários países estão na luta para a liberação da *Cannabis* medicinal para o tratamento das epilepsias e outras doenças. Com base nesta luta, foi criado um grupo denominado “Mama Cultiva” que é um grupo de mães que possuem filhos com graves quadros de epilepsia farmacorresistente e assim, cultivam a planta de forma clandestina para usos medicinais. A partir do uso destas mães, foram vistos vários casos nos quais as crianças que eram tratadas com um extrato da planta, obtiveram uma melhora significativa durante o tratamento. Foi relatado ainda o caso de uma criança possui 300 convulsões ao dia produzido pela epilepsia refratária, ou seja, não responsiva aos medicamentos tradicionais citados anteriormente, e depois do tratamento passou para 10 a 15 convulsões diárias. Outra vantagem que foi apresentada na reportagem foi com relação ao custo, onde

as mães compravam os medicamentos tradicionais que eram caros, porém, não havia efeitos, e o cultivo da *Cannabis sativa* deixou o tratamento barato e, com efeito terapêutico (LAS MADRES QUE CULTIVAN MARIJUANA PARA CURAR A SUS HIJOS, 2014).

As populações expostas ao CBD geralmente são as que possuem epilepsias que são refratárias aos tratamentos com medicamentos convencionais, ou tiveram sérias reações adversas com os mesmos (BRUCKI et al., 2015).

É relatado que o CBD possui uma baixa perspectiva de efeitos adversos, sendo sonolência e fadiga em poucos casos um dos únicos efeitos encontrados em comparação com os antiepilépticos convencionais, os quais possuem altas taxas de efeitos adversos como náuseas, tonturas, sedação, ataxia e irritabilidade, por exemplo, que foram mostrados anteriormente (SANTOS, 2015; DEVINSKY, 2014; FILLOUX, 2015).

5. CONCLUSÃO

A epilepsia é uma doença que quando diagnosticada deve ser tratada imediatamente a fim de reduzir de modo significativa a recorrência das crises epiléticas. Estas crises consistem na característica principal da enfermidade, e prejudicam sobre maneira a qualidade de vida dos pacientes.

A farmacoterapia preconizada já está bem estabelecida, e visa aliviar os sintomas por diferentes mecanismos, na tentativa de elevar a sua eficácia terapêutica, independente da fisiopatogenia que é associada ao tipo de epilepsia presente. Porém foi visto que ainda há pacientes que são refratários à terapia medicamentosa. Além das reações adversas ao medicamento que podem também comprometer a qualidade de vida do paciente que são aderentes ao tratamento. Estes fatores são um entrave à terapia medicamentosa, que o leva a buscar tratamentos alternativos.

A planta *Cannabis sativa* surgiu como uma alternativa no tratamento das epilepsias. Alguns dos seus princípios ativos isolados apresentam uma considerável ação antiepilética, inclusive em alguns quadros nos quais os pacientes são refratários aos protocolos de tratamento, com o ganho adicional de apresentar poucos efeitos adversos associados. Contudo pesquisas adicionais para endossar o real potencial terapêutico de fitocompostos isolados da *Cannabis sp.* é necessário. Logo, a *Cannabis sp.* é uma alternativa real de tratamento, porém um maior respaldo científico é imprescindível, para que futuramente seus componentes possam ser incluídos nos protocolos de tratamentos com antiepiléticos

6. REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, Ileana Valdivia; BORGES, Gisela Abadal. Epilepsia de difícil control en Pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. *Rev Cubana Pediatr*, [s.l.], v. 77, n. 3, p.0-0, 18 set. 2005. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v77n3-4/ped08305.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2016.

BERGMANN, Rikke et al. A Unified Model of the GABAA Receptor Comprising Agonist and Benzodiazepine Binding Sites. ***Plos One***, [s.l.], v. 8, n. 1, p.1-13, 7 jan. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0052323>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538749/>>. Acesso em: 21 set. 2016.

BERMEJO, P. E.; ANCIONES, B.. Review: A review of the use of zonisamide in Parkinson's disease. *Therapeutic Advances In Neurological Disorders*, [s.l.], v. 2, n. 5, p.313-317, 12 ago. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1756285609338501>. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002602/pdf/10.1177_1756285609338501.pdf>. Acesso em: 09 set. 2016.

BETTING, Luiz Eduardo et al. Tratamento de epilepsia: consenso dos especialistas brasileiros. ***Arq. Neuro-psiquiatr.***, [s.l.], v. 61, n. 4, p.1045-1070, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0004-282x2003000600032. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000600032>. Acesso em: 06 jan. 2016.

BETTING, Luiz Eduardo; GUERREIRO, Carlos A. M.. Tratamento das epilepsias parciais. ***Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology***. [s.l.], p. 25-31. 22 ago. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jecn/v14s2/v14s2a05.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2016.

BRASIL. HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÔNIO. . **PORTARIA Nº 1.319, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013**: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.. 2013. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-epilepsia-2013.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2013.

BRUCKI, Sonia M. D. et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. *Arq. Neuro-psiquiatr.*, [s.l.], v. 73, n. 4, p.371-374, abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20150041>.

COELHO, Fernando Morgadinho Santos et al. Benzodiazepínicos: uso clínico e perspectivas. ***Rbm: Revista Brasileira de Medicina***, Rio de Janeiro, v. 63, n. 5, p.196-200, jan. 2006.

COSTA, Alike Rocha da; CORREA, Polianne de Cassia; PARTATA, Anette Kelsei. EPILEPSIA E OS FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS NO SEU TRATAMENTO. **Revista Científica de Itpac**, Araguaina, v. 5, n. 3, p.1-6, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/53/4.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2016.

CUNHA, Jomar M. et al. CHRONIC ADMINISTRATION OF CANNABIDIOL TO HEALTHY VOLUNTEERS AND EPILEPTIC PATIENTS. **Pharmacology**, [s.i], v. 21, n. 3, p.175-185, 1980. Disponível em: <[http://druglibrary.org/crl/movement/Cunha et.al 80 Epilepsy_ Pharmacol.pdf](http://druglibrary.org/crl/movement/Cunha%20et.al%2080%20Epilepsy_Pharmacol.pdf)>. Acesso em: 11 set. 2016

DEVINSKY, Orrin et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.791-802, 22 maio 2014. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1111/epi.12631. Disponível em: <<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111/epi.12631>>. Acesso em: 28 nov. 2015.

DIAZGRANADOS, Jesús Alberto et al. Eficacia de la Lamotrigina en pacientes epilépticos fármaco resistentes a tratamientos en un centro neurológico de referencia en la ciudad de Cali. **Acta Neurológica Colombiana**. [s.i], p. 127-133. 27 fev. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n2/v31n2a02.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2016.

DUPONT, S.. Tratamiento de la epilepsia en el adulto. **Emc: Tratado de medicina**, [s.i], v. 14, n. 3, p.1-10, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/sci-hub.cc/science/article/pii/S163654101070502X>>. Acesso em: 25 set. 2016.

FERNANDES, Maria José da Silva. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estud. av.**, São Paulo , v. 27, n. 77, p. 85-98, 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100007&lng=en&nrm=iso>. Access on 14 Mar. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142013000100007>.

FERNÁNDEZ-SUÁREZ, Elena et al. Prevalencia, tipo de epilepsia y uso de fármacos antiepilépticos en atención primaria. **Revista de Neurologia**, [s.i], v. 12, n. 60, p.535-542, fev. 2015. Disponível em: <<http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2015038>>. Acesso em: 11 fev. 2016.

FILLOUX, Francis M.. Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? **Translational Pediatrics**, [s.i], v. 4, n. 4, p.271-282, 03 out. 2015. Disponível em: <<http://tp.amegroups.com/article/view/8122/8915>>. Acesso em: 10 jun. 2016.

FISHER, Robert S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, [s.l.], v. 46, n. 4, p.470-472, abr. 2005. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. Disponível em: <<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>>. Acesso em: 06 jan. 2016.

FORMAN, Stuart A. et al. Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica. In: TASHJIAN JUNIOR, Armen H.; GOLAN, David E.. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Gbk, 2014. p. 146-165

FRANCO, André Silva; KRIEGER, José Eduardo. **MANUAL DE FARMACOLOGIA**. São Paulo: Manole, 2016. 464 p.

GALLUCCI NETO, José; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.i.], v. 27, n. 4, p.323-328, 18 mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n4/a13v27n4.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2016.

GARCIA, Eduardo A. C.. Bioeletricidade: Biofísica das membranas excitáveis. In: GARCIA, Eduardo A. C.. Biofísica. São Paulo: Sarvier, 2011. p. 8-23.

GARZON, Eliana. Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. **Rev. Neurociências**, [s.i.], v. 10, n. 2, p.66-82, mar. 2002. Disponível em: <[http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2002/RN_10_02/Pages from RN_10_02-3.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2002/RN_10_02/Pages_from_RN_10_02-3.pdf)>. Acesso em: 31 maio 2016.

GÓMEZ, Katherine. FELBAMATO: experiencia en el uso. **Biomedicina**, [s.i.], v. 6, n. 2, p.17-29, 15 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.um.edu.uy/docs/felbamato-dic15.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2016.

GONTIÈS, Bernard; ARAÏJO, Ludgleydson Fernandes de. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme: Revista de Humanidades**, [s.i.], v. 4, n. 7, p.47-63, mar. 2003. Disponível em: <<https://periodicos.ufrn.br/mneme/article/view/164>>. Acesso em: 14 ago. 2016.

GRIFFIN, Charles E. et al. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects. **The Ochsner Journal**, [s.i.], v. 13, n. 2, p.214-223, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684331/>>. Acesso em: 25 set. 2016.

GROTENHERMEN, Franjo. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 42, n. 4, p.327-360, 2003. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088->

200342040-00003. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648025>>. Acesso em: 25 ago. 2016.

HERRANZ, J.I. et al. Gabapentina associada em 559 pacientes con epilepsias parciales. Estudio observacional multicéntrico. **Revista de Neurol**, [s.l.], v. 12, n. 30, p.1141-1145, 15 maio 2000. Disponível em:
<<http://www.neurologia.com/pdf/web/3404/m040384.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2016.

HIRAMA, Sheila Cristina et al. Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.**, [s.l.], v. 14, n. 4, p.184-192, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492008000400008>.

HONÓRIO, Káthia Maria; SILVA, Agnaldo Arroio e Albérico Borges Ferreira da. ASPECTOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA Cannabis sativa. **Quim. Nova**, São Paulo, v. 29, n. 2, p.318-325, 8 dez. 2005. Disponível em:
<http://quimicanova.sbjq.org.br/imagebank/pdf/Vol29No2_318_23-DV04344.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2016.

HUBER, Paula C.; MARUIAMA, Cintia H.; ALMEIDA, Wanda P.. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 10, p.2148-2154, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422010001000027>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n10/27.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2016.

JONES, N. A. et al. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 332, n. 2, p.569-577, 11 nov. 2010. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.109.159145>. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819831/>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

JONES, Nicholas A. et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.344-352, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001>. Disponível em:
<[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059-1311\(12\)00057-X](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059-1311(12)00057-X)>. Acesso em: 15 jun. 2016.

JURIK, Andreas et al. A Binding Mode Hypothesis of Tiagabine Confirms Liothyronine Effect on γ -Aminobutyric Acid Transporter 1 (GAT1). **J. Med. Chem.**, [s.l.], v. 58, n. 5, p.2149-2158, 12 mar. 2015. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm5015428>. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360375/pdf/jm5015428.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

KHOSRAVANI, H. et al. Gating Effects of Mutations in the Cav3.2 T-type Calcium Channel Associated with Childhood Absence Epilepsy. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 279, n. 11, p.9681-9684, 16 jan. 2004. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.c400006200>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14729682>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

KOEPPE, Bruce M; A STANTON, Bruce. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2009. 843 p.

LAS MADRES QUE CULTIVAN MARIHUANA PARA CURAR A SUS HIJOS. Buenos Aires: Clarín, 24 nov. 2014. Disponível em: <http://www.clarin.com/mundo/Chile-madres-cultivan-marihuana-curar-hijos-epilepsia-refractaria_0_1254474803.html>. Acesso em: 11 ago. 2016.

LI, Zhaoxia et al. The Efficacy of Leviteracetam versus Carbamazepine for Epilepsy: A Meta-Analysis. **J Publ Health**. [s.i], p. 1616-1626. dez. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499082/pdf/IJPH-43-1616.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

LIMA, José M. Lopes; LIMA, José M. Lopes. Epilepsia – uma abordagem clínica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, Porto, v. 21, n. 2, p.291-298, fev. 2005. Disponível em: <http://epilepsia.lvengine.net/lmgs/epilepsia---a-abordagem-clinica_rpcg-2005.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2016

MALCHER-LOPES, Renato. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.43-59, dez. 2014. Revista da Biologia, Reitoria da Universidade de Sao Paulo. <http://dx.doi.org/10.7594/revbio.13.01.07>. Disponível em: <<http://www.ib.usp.br/revista/node/186>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

MALDONADO, Luis Bermúdez; AVELLÓN, Álvaro José Moreno. Síndrome de Lennox-Gastaut. *El Residente*, [s.i], v. 4, n. 2, p.56-66, 21 jul. 2009. Disponível em: <<http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2009/rr092e.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

MARCOLIN, Marco Antonio; CANTARELLI, Maria da Graça; GARCIA JUNIOR, Manoel. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiq. Clín.**, [s.i], v. 31, n. 2, p.70-81, mar. 2004. Disponível em: <[file:///C:/Users/Caique/Dropbox/TCC/Artigos selecionados/36\)Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas.pdf](file:///C:/Users/Caique/Dropbox/TCC/Artigos%20selecionados/36)Interações%20farmacológicas%20entre%20medicações%20clínicas%20e%20psiquiátricas.pdf)>. Acesso em: 11 ago. 2016.

MCNAMARA, James O.. Farmacoterapia das epilepsias. In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C.. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mc Gram Hill, 2012. Cap. 21. p. 583-607.

OZDOGAN, Selcuk et al. Vagal nerve stimulation effects on generalized-partial seizures and medication in adult drug resistans epilepsy patients. **Turkish Neurosurgery**, [s.l.], p.347-351, 2013. Turkish Neurological Society. <http://dx.doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.8534-13.2>. Disponível em: <http://www.turkishneurosurgery.org.tr/pdf/pdf_JTN_1687.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2016.

PATEL, Ryan; DICKENSON, Anthony H.. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. **Pharmacol Res Perspect**, [s.l.], v. 4, n. 2, p.1-13, 27 fev. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.205>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804325/pdf/PRP2-4-e00205.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2016.

PORTO, Lívia Amorim et al. O Papel dos Canais Iônicos nas Epilepsias e Considerações Sobre as Drogas Antiepilépticas – Uma breve revisão. **Journal Of Epilepsy And Clinical Neurophysiology**. [s.i], p. 169-175. 25 maio 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jecn/v13n4/a05v13n4.pdf>>. Acesso em: 03 mar. 2016.

RA, Saíz Díaz. Antiepilépticos: Aportación de los nuevos fármacos. **Informacion Terapeutica del Sistema Nacional de Salud**, [s.i], v. 28, n. 2, p.33-40, fev. 2004. Disponível em: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_2nervioso.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2016.

RIZZUTTI, Sueli et al. Epilepsias – Tratamentos Alternativos. **Revista de Neurociências**, [s.i], v. 7, n. 1, p.32-38, nov. 1999. Disponível em: <[http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1999/RN_07_01/Pages from RN_07_01-6.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/1999/RN_07_01/Pages%20from%20RN_07_01-6.pdf)>. Acesso em: 30 maio 2016

SANTOS, R. G. dos et al. Phytocannabinoids and epilepsy. **J Clin Pharm Ther**, [s.l.], v. 40, n. 2, p.135-143, 4 dez. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12235>. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12235/abstract;jsessionid=9A27AAC4E2DB7E3D34E7B4CDD9135BBB.f04t03>>. Acesso em: 10 fev. 2016.

SHARMA, Arun Kumar et al. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. **J Epilepsy Res**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-8, 30 jun. 2015. Korean Epilepsy Society. <http://dx.doi.org/10.14581/jer.15001>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494988/>>. Acesso em: 30 maio 2016.

SIDDIQUI, Farhan Ahmed et al. Development of New Method for Simultaneous Analysis of Piracetam and Levetiracetam in Pharmaceuticals and Biological Fluids: Application in Stability Studies. *Biomed Research International*, [s.l.], v. 2014, p.1-8, 2014. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/758283>. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121148/pdf/BMRI2014-758283.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

SILVA, Alysso S. da; SOUZA, Iara L. L. de; SILVA, Bagnólia A. da. Canais lônicos na Epilepsia. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto do Hospital das Clínicas da Fmrp**, João Pessoa, v. 47, n. 4, p.370-376, dez. 2014. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2014/vol47n4/REV_Canais-ionicos-na-Epilepsia.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2016.

SILVADO, Carlos. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, [s.l.], v. 14, p.51-56, nov. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-26492008000600009>. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jecn/v14s2/v14s2a09.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2016.

SOBOTTA, Johannes. **Sobotta**: Atlas de Anatomia Humana. 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 1200 p.

STERJEV, Z et al. Influence of the SCN1A IVS5N + 5 G>A Polymorphism on Therapy with Carbamazepine for Epilepsy. **Balkan Journal Of Medical Genetics**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.19-24, 1 jan. 2012. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.2478/v10034-012-0003-1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776651/>>. Acesso em: 09 set. 2016.

VAN LIEFFERINGE, Joeri et al. Are vesicular neurotransmitter transporters potential treatment targets for temporal lobe epilepsy? **Frontiers In Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 7, p.1-24, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2013.00139>.

WASZKIELEWICZ, A. M. et al. Ion Channels as Drug Targets in Central Nervous System Disorders. *Cmc*, [s.l.], v. 20, n. 10, p.1241-1285, 1 mar. 2013. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/0929867311320100005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3706965/pdf/CMC-20-1241.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

WELTY, Timothy E.; LUEBKE, Adrienne; GIDAL, Barry E.. Cannabidiol: Promise and Pitfalls. **Epilepsy Currents**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.250-252, set. 2014. American Epilepsy Society. <http://dx.doi.org/10.5698/1535-7597-14.5.250>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189631/>>. Acesso em: 15 jan. 2016.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas. Correlação Videoeletrencefalográfica. **Rev. Neurociências**, São Paulo, v. 2, n. 10, p.49-65, 2002.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas. Tratamento da epilepsia na infância. **J. Pediatr. (rio J.)**, [s.l.], v. 78, p.19-27, ago. 2002. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0021-75572002000700005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000700005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 fev. 2016

ZUARDI, Antonio Waldo. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.271-280, set. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462008000300015>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v30n3/a15v30n3.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2016.