

FARMACOTERAPIA DAS EPILEPSIAS

ATUALIZAÇÃO 2025

Liga Brasileira de Epilepsia (LBE)

VIII Escola Latino-Americana de Verão de Epilepsia
(LASSE 2025)

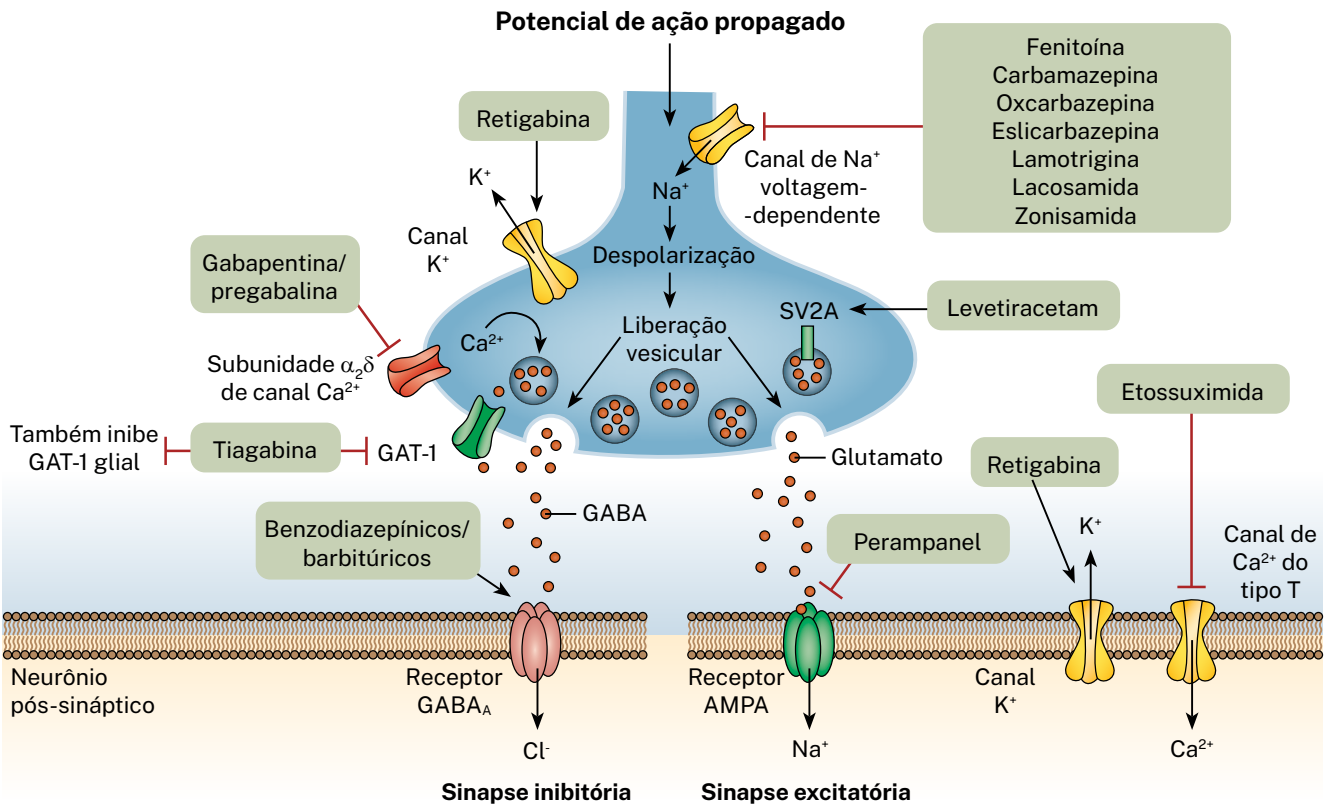
Profa. Dra. Katia Lin

CRM-SC: 9.197 | RQE: 6.939 e 7.018

FARMACOTERAPIA DAS EPILEPSIAS

ATUALIZAÇÃO 2025

Figura 1 Mecanismos de ação dos fármacos anticrises



Não ilustrado:

- Vigabatrina → ↓ degradação de GABA e fármacos com múltiplos mecanismos
- Valproato → ↑ rotatividade de GABA ↓ canais de Na⁺ ↓ receptores de NMDA
- Topiramato → ↓ canais de Na⁺ ↓ AMPA/receptores de kainato ↑ receptores de GABA_A
- Felbamato → ↓ canais de Na⁺ ↑ receptores de GABA_A ↓ receptores de NMDA
- Cenobamato → ↓ canais de Na⁺ + ↑ atividade GABA_A

Adaptada de: Bialer e White, 2010.¹



Prof. Dra. Katia Lin

CRM-SC: 9.197 | RQE: 6.939 e 7.018

Mestre e doutora em Neurologia e Neurociências pela Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)

Professora associada de Neurologia e Neurofisiologia Clínica e coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq nível 1C

Ex-presidente da Liga Brasileira de Epilepsia (2022-2024)

Docente afiliada ao Oxford University Centre for Global Epilepsy, Oxford, Reino Unido

Chair da Força-Tarefa em Priorização da ILAE Standards and Best Practice Council (2021-2025)

O **tratamento farmacológico das epilepsias** é um campo em constante evolução, refletindo avanços nas pesquisas e a permanente inovação com o surgimento de novos medicamentos, sendo essencial que os profissionais da saúde **estejam atualizados sobre as últimas diretrizes e novos fármacos em sua prática clínica diária**.²⁻⁵

Este é um guia para consulta que visa auxiliar o clínico na sua prática clínica, na escolha do melhor fármaco anticrise (FAC), lembrando que a decisão final deve considerar diversos outros fatores e ser individualizada (**Tabelas 1 a 4**).²⁻⁵

Tabela 1 Espectro de eficácia dos FACs

FACs	Crises focais	Ausências	Mioclonias	Crises tônico-clônicas	Outros
Carbamazepina	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Sugerida ^a	
Canabidiol	Classe IV	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida	Classe I somente para síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet e esclerose tuberosa
Cenobamato	Classe I	Desconhecida	Desconhecida	Sugerida	
Clobazam	Sugerida ^a	Sugerida ^a	Sugerida ^a	Sugerida ^a	Classe I para síndrome de Lennox-Gastaut
Clonazepam	Sugerida ^a	Sugerida ^a	Sugerida ^a	Sugerida ^a	
Etossuximida	Ineficaz	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	
Fenitoína	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Sugerida ^a	
Fenobarbital	Classe I	Ineficaz	Classe IV	Sugerida ^a	
Gabapentina	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Ineficaz	
Lacosamida	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Classe I	
Lamotrigina	Classe I	Sugerida ^a	Variável	Classe I	Classe I para síndrome de Lennox-Gastaut
Levetiracetam	Classe I	Sugerida ^a	Classe I	Classe I	
Oxcarbazepina	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Desconhecida	
Perampanel	Classe I	Desconhecida	Classe IV	Classe I	
Rufinamida	Classe I	Desconhecida	Desconhecida	Sugerida ^a	Classe I para síndrome de Lennox-Gastaut
Topiramato	Classe I	Ineficaz em um estudo classe I	Desconhecida	Classe I	Classe I para síndrome de Lennox-Gastaut
Valproato	Classe I	Classe I	Sugerida ^a	Sugerida ^a	
Vigabatrina	Classe I	Ineficaz	Ineficaz	Ineficaz	Classe I em espasmos infantis

Adaptada de: Abou-Khalil BW, 2025.²

Classe I: nível de evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou revisões sistemáticas com metanálises de ECR.

Classe IV: nível de evidência proveniente de estudos observacionais não experimentais.

^a: eficácia sugerida, porém não comprovada em estudos classe I de evidência.

Tabela 2 Farmacocinética dos FACs

FACs	Mecanismo de ação	Biodisponibilidade oral	Ligação a proteínas	Metabolismo/ eliminação	Meia-vida média	Potencial para interações medicamentosas
Carbamazepina	Bloqueio dos canais de Na	Boa	Intermediária	Hepático(a)	12 a 17 h	Alto
Canabidiol	Modulação GABA e Ca intracelular	Baixa	Alta	Hepático(a)	56 a 61 h	Alto
Cenobamato	Bloqueio dos canais de Na, potencialização GABA	Boa	Intermediária	Hepático(a)	50 a 60 h	Alto
Clobazam	Potencialização GABA	Boa	Alta	Hepático(a)	10 a 30 h	Alto
Clonazepam	Potencialização GABA	Boa	Alta	Hepático(a)	30 h	Alto
Etossuximida	Bloqueio dos canais de Ca do tipo T	Boa	Baixa	Hepático(a)	30 a 60 h	Moderado
Fenitoína	Bloqueio dos canais de Na	Variável	Alta	Hepático(a), não linear	22 h	Alto
Fenobarbital	Potencialização GABA	Boa	Baixa	Mais de 70% hepático(a); 25% de eliminação renal inalterada	80 a 100 h	Alto
Gabapentina	Ligação ao canal de Ca	Baixa	Baixa	Nenhum(a)	5 a 7 h	Mínimo ou nenhum
Lacosamida	Bloqueio dos canais de Na	Boa	Baixa	60% hepático(a), 40% de eliminação renal inalterada	13 h	Mínimo ou nenhum
Lamotrigina	Bloqueio dos canais de Na	Boa	Intermediária	Hepático(a)	24 h	Moderado
Levetiracetam	Ligação SV2A	Boa	Baixa	30% não hepático(a), 66% de eliminação renal inalterada	6 a 8 h	Mínimo ou nenhum
Oxcarbazepina	Bloqueio dos canais de Na	Boa	Baixa	Hepático(a)	8 a 10 h	Moderado
Perampanel	Antagonista AMPA	Boa	Alta	Hepático(a)	105 h	Moderado
Rufinamida	Bloqueio dos canais de Na	Boa	Intermediária	Hepático(a)	6 a 10 h	Moderado
Topiramato	Bloqueio dos canais de Na, antagonista AMPA/glutamato, potencialização GABA	Boa	Baixa	30% hepático(a), 70% de eliminação renal inalterada	21 h	Mínimo ou nenhum

FACs	Mecanismo de ação	Biodisponibilidade oral	Ligação a proteínas	Metabolismo/eliminação	Meia-vida média	Potencial para interações medicamentosas
Valproato	Bloqueio dos canais de Na, potencialização GABA, bloqueio dos canais de Ca do tipo T	Boa	Alta	Hepático(a)	13 a 16 h	Alto
Vigabatrina	Potencialização GABA	Boa	Baixa	Nenhum(a)	10,5 h	Mínimo ou nenhum

Adaptado de: Abou-Khalil BW, 2025.²

AMPA: alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropionato; Ca: cálcio; GABA: ácido gama-aminobutírico; Na: sódio.

Tabela 3 Posologia e modo de uso dos FACs em adultos

FACs	Dose inicial	Titulação	Dose-alvo	Efeitos adversos mais comuns
Carbamazepina	200 mg	200 mg a cada 3 dias	400 a 800 mg	Náusea, cefaleia, tontura, sedação, diplopia, nistagmo, incoordenação motora, ganho ponderal, redução da densidade óssea, hiponatremia
Canabidiol	5 mg/kg	5 mg/kg a cada semana	10 mg/kg; máximo: 20 mg/kg	Sedação, lentificação psicomotora, fadiga, inapetência, diarreia, infecções respiratórias, aumento das enzimas hepáticas
Cenobamato	12,5 mg	Aumentar para 25 mg após 2 semanas, 50 mg 2 semanas depois, 50 mg 2 semanas depois	100 a 200 mg; máximo: 400 mg	Sonolência, tontura, fadiga, cefaleia, ataxia, náusea, vômitos, distúrbios gastrointestinais, aumento das enzimas hepáticas
Clobazam	10 mg	10 mg/2 semanas	20 a 40 mg	Sonolência, tontura, ataxia, incoordenação, fadiga, alterações comportamentais
Clonazepam	0,5 mg	0,5 mg/3 dias	1,5 mg/dia; máximo: 20 mg	Sonolência, efeitos neurocognitivos, hipersecreção brônquica, hipotensão, depressão respiratória
Etossuximida	500 mg	250 mg/semana	750 mg; máximo: 1.500 mg	Cefaleia, irritabilidade, depressão, ansiedade, sonolência, ataxia, tontura, distúrbios gastrointestinais, perda de apetite
Fenitoína	200 a 400 mg	Não é necessária; ajustes de doses com incrementos de 30 a 60 mg, se necessário	200 a 400 mg	Sonolência, ataxia, disartria, nistagmo, náusea, depressão, diplopia, acne, hirsutismo, anemia, hiperplasia gengival
Fenobarbital	30 a 60 mg	30 a 60 mg cada 1 a 2 semanas	120 a 180 mg	Sedação, tontura, cefaleia, depressão, redução da concentração, lentificação psicomotora
Gabapentina	300 a 400 mg	300 a 400 mg/dia	1.200 mg; máximo: 4.800 mg	Sonolência, efeitos neurocognitivos, sintomas vestibulocerebelares, ganho ponderal, edema periférico
Lacosamida	100 mg	100 mg/semana	200 mg; máximo: 600 mg	Tontura, diplopia, borramento visual, cefaleia, náusea, sonolência, tremor, distúrbio de memória, prolongamento PR
Lamotrigina	25 mg	Aumentar para 50 mg após 2 semanas; depois, 50 mg em 1 a 2 semanas	200 a 300 mg	Cefaleia, náusea, vômitos, diplopia, tontura, ataxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hipersensibilidade (evitar com titulação mais lenta)

FACs	Dose inicial	Titulação	Dose-alvo	Efeitos adversos mais comuns
Levetiracetam	500 mg	500 mg/semana	1.000 mg; máximo: 4.000 mg	Sonolência, astenia, tontura, cefaleia, infecção (rinite, faringite), anorexia, alterações comportamentais, agitação, psicose, depressão
Oxcarbazepina	300 a 600 mg	300 mg/semana	600 a 1.200 mg; máximo: 2.400 mg	Efeitos vestibulocerebelares e neurocognitivos, retenção hídrica, hiponatremia, leucopenia, hipersensibilidade
Perampanel	2 mg	2 mg/3 semanas	4 mg; máximo: 8 mg	Tontura, sonolência, distúrbios psiquiátricos e de equilíbrio, diplopia, náusea, vertigem, aumento ponderal, alteração do apetite
Rufinamida	400 mg	400 mg cada 2 dias	3.200 mg	Sonolência, cefaleia, tontura, náusea, vômitos, fadiga, infecções do trato respiratório, anorexia, distúrbios da coordenação
Topiramato	25 mg	25 mg/semana	100 mg; máximo: 400 mg	Nefrolitíase, glaucoma, acidose metabólica, hipoidrose, hipertermia, lentificação psicomotora, disfasia, irritabilidade, parestesias, perda ponderal
Valproato	500 mg	250 a 500 mg/ semana	1.000 a 2.000 mg	Náusea, vômitos, dispepsia, ganho ponderal, edema de membros inferiores, sonolência, alopecia, síndrome dos ovários policísticos, trombocitopenia, parkinsonismo, gota, encefalopatia, teratogênese
Vigabatrina	1.000 mg	500 mg/semana	3.000 mg; máximo: 6.000 mg	Sedação, sonolência, fadiga, agitação, alterações do campo visual, artralgia, depressão, parestesias

Adaptada de: Abou-Khalil BW, 2025.²

Tabela 4 Situações especiais e comorbidades em epilepsia (em ordem alfabética)

Situações especiais	Preferir	Evitar
Cardiopatia	Clobazam/clonazepam Gabapentina Levetiracetam Topiramato Valproato	Carbamazepina Fenobarbital Lacosamida Lamotrigina Oxcarbazepina
Depressão	Lacosamida Lamotrigina Rufinamida Valproato	Clobazam/clonazepam Levetiracetam Fenobarbital Perampanel Topiramato Vigabatrina
Idosos (mais de 65 anos)	Gabapentina Lacosamida Lamotrigina Levetiracetam	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina Valproato
Insuficiência hepática	Gabapentina Lacosamida Levetiracetam	Valproato

Situações especiais	Preferir	Evitar
Insuficiência renal	Carbamazepina Clobazam/clonazepam Etossuximida Fenitoína Lamotrigina	Fenobarbital Lacosamida Levetiracetam Topiramato
Mulher em idade fértil em uso de contraceptivos	FACs não indutores enzimáticos	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Lamotrigina Oxcarbazepina Perampanel Topiramato
Mulher em idade fértil com desejo de engravidar	Clobazam/clonazepam Gabapentina Lamotrigina Levetiracetam Oxcarbazepina	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina Topiramato Valproato
Obesidade	Fenitoína Lacosamida Lamotrigina Levetiracetam Topiramato	Carbamazepina Gabapentina Valproato

Adaptada de Abou-Khalil BW, 2025;² Asadi-Pooya AA, et al., 2020;³ EpiPick;⁴ ILAE. Infographics.⁵

Considerações finais

Estar atualizado sobre a farmacoterapia das epilepsias é fundamental para garantir um manejo eficaz e seguro dos pacientes.² Em 2025, o foco deve estar na personalização do tratamento, levando em conta as características individuais dos pacientes e as últimas evidências científicas.²⁻⁵ A incorporação de novas terapias representa um avanço significativo na busca por melhores resultados clínicos.² Portanto, neurologistas e demais profissionais da saúde devem se manter informados sobre as novas diretrizes e pesquisas para otimizar o cuidado aos pacientes com epilepsia.²

Referências bibliográficas: 1. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(1):68-82. 2. Abou-Khalil BW. Update on antiseizure medications 2025. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2025;31(1):125-64. 3. Asadi-Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, et al. A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2020;61(8):1668-77. 4. EpiPick. A tool for selecting antiseizure medication. Disponível em: <https://www.epipick.org/#/>. Acesso em: abril 2025. 5. ILAE. Infographics. Disponível em: <https://www.ilae.org/education/infographics>. Acesso em: abr. 2025.



Um **novo marco**
no controle do sistema
GABAÉrgico*

Chegamos **GABA**ritando:

- BIOEQUIVALÊNCIA** (com ou sem jejum)^{1,2}
- tecnologia de **LIBERAÇÃO DELINEADA POR 24H**³
- sistema de revestimento que **FACILITA A DEGLUTIÇÃO**^{3,4}
- MENOS EVENTOS** adversos^{5,6*}
- PREÇO: O MAIS ACESSÍVEL** do mercado⁷



TAB

EPILEPSIA

MIGRÂNEA

*Refere-se à melhora dos sintomas nas indicações previstas pela bula do produto Divalproato de Sódio e ao mecanismo de ação envolvendo o sistema gabaérgico.† RDC 96/08: Artigos 3 e 30 e Decreto 2.018/1996: Art. 13.

**Refere-se ao melhor perfil de adesão terapêutica e tolerabilidade do Divalproato de Sódio em relação ao Ácido Valproico.‡ RDC 96/08: Artigos 3 e 30 e Decreto 2.018/1996: Art. 13.

Referências: 1. Avaliação da bioequivalência farmacêutica do fármaco Divalproato de Sódio 250mg (Eurofarma Laboratórios S.A.) sob a forma de comprimido revestido de liberação prolongada versus o Depakote® ER 250mg (Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.) sob a forma de comprimido revestido de liberação prolongada, em participantes de pesquisa saudáveis do sexo masculino e após alimentação padronizada, utilizando técnicas de Cromatografia a Líquida. Código: PBI013/18. 2. Avaliação da bioequivalência farmacêutica do fármaco Divalproato de Sódio 500mg (Eurofarma Laboratórios S.A.) sob a forma de comprimido revestido de liberação prolongada versus o Depakote® ER 500mg (Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.) sob a forma de comprimido revestido de liberação prolongada, em participantes de pesquisa saudáveis do sexo masculino e em jejum, utilizando técnicas de Cromatografia a Líquida. Código: PBI011/18. 3. Tecnologia de revestimento de comprimidos :OPADRY II. Disponível em: <https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/film-coatings/mediate-release/opadry-ii>. 4. Bula do produto Gaba ER - Eurofarma. 5. Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R, Tomassini EC, McDonald J, Sederer M, Madrid AR. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. J Clin Psychiatry. 1999 Apr;60(4):232-6. 6. RDC 96/08: Artigos 3 e 30 e Decreto 2.018/1996: Art. 13. Auditoria PMB IQVIA. 7. Revista Kairos, acessada em abril de 2025.

GABA ER (divalproato de sódio) – comprimido revestido de liberação prolongada 250 mg e 500 mg – USO ORAL – USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS DE IDADE – **INDICAÇÕES:** mania; epilepsia; profilaxia de enxaqueca. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade aos componentes da fórmula; <10 anos; doença ou disfunção no fígado; Síndrome de *Alpers-Huttenlocher*; distúrbio do ciclo da ureia; porfiria; hipocarnitinemia não corrigida; gravidez. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** plaquetopenia, fibrinogênio baixo; evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação; pacientes com traumatismo craniano agudo; distúrbios gastrointestinais anatômicos; distúrbios gastrointestinais funcionais; hepatotoxicidade/disfunção hepática; síndrome de *Alpers-Huttenlocher*; pancreatite; comportamento e ideação suicida; interação com antibióticos carbapenêmicos; trombocitopenia; hiperamonemia; DCU e risco de hiperamonemia; pacientes com risco de hipocarnitinemia; hiperamonemia e encefalopatia associadas com o uso concomitante de topiramato; hipotermia; atrofia Cerebral/Cerebelar; síndrome DRESS ou SHSD; agravamento das convulsões; carcinogênese; mutagênese; alteração de fertilidade; amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados; fertilidade em homens; <2 anos; alto potencial teratogênico; malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico; lactação; categoria X de risco na gravidez. **CONTEM LACTOSE.** GABA ER (divalproato de sódio) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** ritonavir; fenitoína; carbamazepina; fenobarbital (ou primidona); ácido acetilsalicílico; antibióticos carbapenêmicos; colestiramina; contraceptivos hormonais contendo estrogênio; felbamato; dipirona; metotrexato; rifampicina; medicamentos conjugados com pivalato; outros. **REAÇÕES ADVERSAS:** sonolência; tremor; náusea; outras. **POSOLOGIA:** 10-60 mg/kg/VO/1x/dia a depender da população em uso. **PARA INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES, CONSULTE A BULA. M.S.: 1.0043.1453. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE AOS PROFISSIONAIS HABILITADOS A DISPENSAR OU PRESCREVER MEDICAMENTOS. ame@eurofarma.com.br**

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: ritonavir.

GABA ER (divalproato de sódio) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.