

Ictogênese, Epileptogênese e Mecanismo de Ação das Drogas na Profilaxia e Tratamento da Epilepsia

Alexandre Valotta da Silva*, Francisco Romero Cabral**

Departamento de Biociências, Universidade Federal de São Paulo, Santos, SP
Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP

RESUMO

Introdução: O neurologista que deseja manejar adequadamente seus pacientes com epilepsia deve estar familiarizado com os mecanismos de geração, propagação e interrupção das crises epiléticas. No presente artigo, fazemos uma breve revisão a respeito dos mecanismos de geração das crises em pacientes com epilepsia (ictogênese) e do processo envolvido no desenvolvimento da epilepsia secundária a uma lesão cerebral (epileptogênese). Paralelamente, apresentamos os mecanismos de ação dos principais fármacos utilizados em cada uma dessas situações, isto é, fármacos antiictogênicos e fármacos antiepileptogênicos. **Objetivo:** Apresentar e discutir os principais conceitos sobre ictogênese, epileptogênese e mecanismo de ação das drogas na profilaxia e tratamento da epilepsia. **Conclusão:** Diferentes abordagens farmacológicas têm sido desenvolvidas e testadas com o intuito de bloquear as crises com maior eficiência, bem como impedir o desenvolvimento da epilepsia após uma lesão cerebral. É de se esperar que, com o avanço do conhecimento, novas drogas serão desenvolvidas e possibilitarão um melhor resultado na prevenção e tratamento da epilepsia.

Unitermos: Neurologia, neurofisiologia, farmacologia, modelos experimentais.

ABSTRACT

Ictogenesis, epileptogenesis and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy

Introduction: The neurologist who wants to properly manage his patients with epilepsy should be familiar with the mechanisms of generation, propagation and interruption of seizures. In this article, we briefly review the mechanisms of seizure generation in patients with epilepsy (ictogenesis) and the process involved in the development of epilepsy after a brain lesion (epileptogenesis). In addition, we present the mechanisms of action of the main drugs used in each of these situations, that is, antiictogenic and antiepileptogenic drugs. **Purpose:** To present and discuss the main concepts about ictogenesis, epileptogenesis and mechanism of action of the drugs used for prevent and treat epilepsy. **Conclusion:** Different pharmacological approaches have been developed and tested in an effort to block seizures more efficiently and prevent the development of epilepsy after a brain injury. One might expect that with the advancement of knowledge, new drugs will be developed and allow a better result in the prevention and treatment of epilepsy.

Key words: Neurology, neurophysiology, pharmacology, experimental models.

ICTOGÊNESE

Crises epiléticas podem ser causadas por vários mecanismos. Entretanto, um princípio geralmente aceito é que as crises surgem quando há um rompimento do equilíbrio entre excitação e inibição no cérebro. Em condições normais, há mecanismos que facilitam o disparo neuronal normal

e mecanismos de controle que protegem os neurônios de descargas excessivas de potenciais de ação. O desequilíbrio entre esses dois mecanismos pode levar à geração de crises, isto é, ictogênese.¹

É possível examinar os mecanismos de ictogênese nos diferentes níveis do sistema nervoso: primeiramente em

* Doutor. Professor do Departamento de Biociências, Universidade Federal de São Paulo, Santos, SP

** Pesquisador do Instituto do Cérebro/Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP
Received Sept. 25, 2008; accepted Oct. 20, 2008.

nível de íons e membranas, depois de células e circuitos locais e, finalmente, das grandes redes neuronais.

O controle do potencial de membrana neuronal está intimamente relacionado aos íons potássio e sódio. Por exemplo, o aumento da concentração de potássio extracelular facilita a despolarização dos neurônios. Em situações normais, a concentração desse íon é controlada pela atividade da bomba de sódio-potássio e por carreadores presentes nos astrócitos. Já na epilepsia, a falência desses mecanismos parece contribuir para a atividade ictal, que por sua vez, é seguida de um aumento extracelular de potássio, gerando um ciclo vicioso. Outro exemplo de alterações do potencial de membrana são as anomalias dos canais de sódio, que podem levar a uma diminuição no limiar de disparo neuronal. Uma síndrome epiléptica específica (epilepsia generalizada com crises febris) é justamente causada por mutações em gens específicos que codificam subunidades de canais de sódio voltagem-dependente.²

Para a ocorrência de crises, é necessário que, além do aumento das descargas neuronais, haja também a sincronização de uma rede de neurônios. Em 1964, Matsumoto & Ajmone-Marsan mostraram que os eventos eletrográficos registrados na superfície cortical durante as crises correspondiam a despolarizações paroxísticas alteradas de células piramidais corticais ocorrendo sincronicamente. O estudo das despolarizações paroxísticas sugeriu que o mecanismo subjacente fosse um potencial excitatório pós-sináptico "gigante",⁴ embora tenha sido extensamente debatido naquela época se esta era a única causa. Uma vez que as células piramidais do córtex estão extremamente interconectadas por sinapses glutamatérgicas, tais conexões poderiam ser um mecanismo gerador de sincronização. Um outro mecanismo para sincronização seriam as junções comunicantes (*gap junctions*) dos neurônios corticais. Tais conexões permitem um fluxo de baixa resistência de uma célula a outra, de modo que os neurônios acoplados são rapidamente sincronizados. Imaginava-se que as *gap junctions* fossem raras, de modo que seria improvável que elas pudessem ter um papel importante na ictogênese, mas estudos posteriores demonstraram o grande impacto dessas conexões no funcionamento das redes neuronais.⁵

Outro fenômeno gerador de sincronização envolve, paradoxalmente, os circuitos de inibição. Neurônios gabaérgicos, como as células em cesto, controlam a inibição peri-somática e fazem conexões com várias células piramidais do córtex cerebral. Conseqüentemente, a descarga de um único interneurônio pode sincronicamente hiperpolarizar uma população de células piramidais. Essa hiperpolarização ativa correntes voltagem-dependente nas células piramidais, mediadas por exemplo, por canais de cálcio tipo T. O resultado da ativação desse tipo de corrente é uma despolarização sincrônica daquele grupo de células piramidais.⁶

As mudanças plásticas que ocorrem no cérebro de indivíduos com epilepsia também podem provocar sincronização. Essas mudanças incluem o crescimento de colaterais axonais (rebrotamento ou *sprouting*) em neurônios excitatórios, tais como os que usam o glutamato como neurotransmissor. O exemplo clássico é a célula granular do giro dentado do hipocampo. A reorganização sináptica dessas células não somente dá origem a sincronização, mas também pode contribuir com o processo de epileptogênese.⁷

ANTIICTOGÊNESE

O objetivo do tratamento com fármacos antiictogênicos, mais conhecidos como drogas anti-epilépticas (DAEs), é reduzir a frequência das crises ou a sua severidade. É possível classificar os fármacos antiictogênicos de acordo com sua ação principal, a saber:

1 Modulação de canais iônicos voltagem-dependentes

O bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes pode ser obtido utilizando carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina⁸ e fenitoína.⁹ Felbamato,¹⁰ topiramato,¹¹ valproato¹² e zonisamida¹³ bloqueiam canais de sódio e também canais de cálcio. Canais de cálcio do tipo T ativados por baixa voltagem, são bloqueados por etosuximida e zonisamida. O bloqueio farmacológico de canais iônicos voltagem-dependentes inibe as descargas epilépticas, a sincronização e a propagação das crises.^{14,15}

2 Reforço dos sistemas de inibição sináptica

Atividade antiictogênica também pode ser obtida com fármacos que reforçam a inibição mediada pelos sistemas gabaérgico, glicinérgico, adenosinérgico ou de outros sistemas transmissores, incluindo monoaminas (catecolaminas, serotonina e histamina) e neuropeptídeos (peptídeos opióides, galanina e neuropeptídeo Y).¹⁶

3 Controle dos sistemas de excitação sináptica

O bloqueio de receptores de glutamato, tanto iotrópicos (tipo NMDA, AMPA e kainato) quanto metabotrópicos (tipo mGluR1 e mGluR5), tem efeito antiictogênico em modelos animais.

Alguns Aspectos Clínico-farmacológicos

Fármacos como carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato, valproato e zonisamida, que bloqueiam canais de sódio ou canais de cálcio de alta voltagem, são importantes no tratamento de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas. Canais de cálcio ativados por baixa voltagem do tipo T estão envolvidos na geração de crises de ausência e podem ser bloqueados seletivamente por etosuximida. A eficácia clínica da zonisamida nas crises de ausência é também explicada por sua capacidade de bloquear canais do tipo T. Já a Lamotrigina, que também tem aplicação nas

crises de ausência, não bloqueia canais de cálcio do tipo T e seu mecanismo de ação nessas crises ainda é pouco compreendido.

Fármacos que agem em receptores do tipo GABA_A são eficientes em todos os tipos de crises, mas não suprimem crises de ausência.¹⁵ Já os benzodiazepínicos são eficazes na supressão do hipersincronismo ictogênico das crises de ausência, devido a sua habilidade em dessincronizar oscilações nos circuitos tálamo-corticais.¹⁷ No entanto, o uso crônico de benzodiazepínicos é limitado devido a seus efeitos colaterais e por desenvolver dependência e tolerância. Valproato é também altamente eficaz contra crises de ausência. Gabapentina, tiagabina e vigabatrina podem aumentar a disponibilidade do GABA na fenda sináptica, suprimindo eficientemente crises parciais e tônico-clônicas generalizadas.

A seguir, descreveremos os principais mecanismos de ação dos fármacos antiictogênicos (drogas antiepilépticas).

Carbamazepina

Foram propostos múltiplos mecanismos de ação para a carbamazepina. No entanto, dois mecanismos básicos são importantes: 1) Alteração da condutância dos canais de sódio neuronais, reduzindo os potenciais de ação de alta frequência; 2) Ação na transmissão sináptica e em receptores para neurotransmissores, incluindo purinas, monoaminas, acetilcolina e NMDA.^{18,19,20}

Fenobarbital

Parece realçar a ação do GABA através dos receptores GABA_A, ou seja, promove um aumento do efeito inibitório do GABA, além de inibir a ação do glutamato, obstruindo os canais de sódio;^{21,22} O fármaco também aumenta as correntes pós-sinápticas de receptores mediados pelo cloreto por prolongar a abertura dos canais de cloro. O fenobarbital pode causar nos neurônios pré-sinápticos uma redução dos potenciais de ação dependentes de cálcio.

Fenitoína

O mais importante mecanismo de ação da fenitoína é na interferência no transporte de sódio através da membrana neuronal. Acredita-se que o maior efeito antiepiléptico da fenitoína venha de sua capacidade em bloquear o recrutamento de células neuronais vizinhas do foco epiléptico, evitando a propagação das descargas.²³

Valproato

As bases das propriedades antiepilépticas do valproato continuam desconhecidas. Muitos experimentos foram realizados para testar a primeira hipótese sugerida para seu mecanismo de ação, ou seja, a de elevação dos níveis de GABA no sistema nervoso central. O valproato limita os surtos de potenciais de ação, através de bloqueio

do influxo de sódio que é uso-dependente, assim como a fenitoína e a carbamazepina, e ainda ativa a condução de potássio dependente do cálcio.

O amplo espectro de ação antiepiléptica do valproato, a proteção conferida a animais nos testes do eletrochoque máximo e do pentilenotetrazol e a eficácia clínica em crises tônico-clônicas generalizadas e corticoreticulares indicam que o valproato deve atuar em várias vias do sistema nervoso por mecanismos ainda não esclarecidos. Alterações nos canais de cálcio do tipo T em nível talâmico, implicados na oscilação tálamo-cortical geradora dos complexos espícula-onda a 3/s das crises de ausência, pode ser mais um de seus mecanismos de ação. Há evidências de que poderia influenciar os sistemas de neurotransmissores excitatórios (subtipo NMDA de receptores de glutamato), monoaminas, catecolaminas e nucleotídeos cíclicos.

Topiramato

É um potente anticonvulsivante e é estruturalmente diferente dos outros fármacos antiepilépticos. Múltiplos mecanismos de ação foram propostos para o topiramato. Ele exerce um efeito inibitório na condutância do sódio levando a redução na duração dos disparos espontâneos e diminui a frequência dos potenciais de ação gerados. A administração de topiramato também acentua a ação do GABA por mecanismos desconhecidos, inibe o receptor de glutamato do tipo AMPA e inibe fracamente a anidrase carbônica.^{24,22} A terapia combinada de topiramato com outros fármacos antiepilépticos indicou que o topiramato foi eficiente em prevenir a neurodegeneração nos córtices entorrinal ventral e hipocampal quando combinado com diazepam, mas não foi eficiente em retardar a ocorrência e frequência de crises motoras espontâneas e recorrentes.²⁵

Gabapentina

É um análogo estrutural do GABA,²⁶ é conhecido por aumentar a síntese de GABA e bloquear as subunidades $\alpha 2$ - $\delta 1$ de canais de cálcio voltagem dependente.^{27,28,22} Um estudo mostrou que animais jovens (35 dias de vida pós-natal) tratados com gabapentina por 40 dias, seguido de SE induzido por ácido kaínico, apresentaram reduzida incidência de crises motoras espontâneas e recorrentes, um melhor escore patológico, diminuída agressividade e sem conseqüente efeito adverso no processo cognitivo.²⁹ Em resumo, esse fármaco tem algumas promessas para o futuro, no entanto, será necessária uma investigação mais detalhada de suas propriedades protetoras antiepilépticas.

Lamotrigina

A lamotrigina é um composto triazina capaz de bloquear a condutância de canais de sódio voltagem dependente. Ela inibe a despolarização da membrana pré-sináptica glutamatérgica levando a uma inibição da liberação do glutamato.^{30,31,15}

Tiagabina

Este fármaco é um novo agonista GABAérgico, prolonga temporariamente a presença do GABA na fenda sináptica através de um atraso no *clearance*.^{32,33} A tiagabina aumenta a disponibilidade sináptica do GABA via inibição do transportador GAT-1 de GABA nos neurônios pré-sinápticos e células gliais.^{32,33}

Vigabatrina

É um análogo estrutural do GABA, ligando-se de forma irreversível ao sítio ativo da GABA-transaminase. Estudos *in vivo* em humanos e animais mostraram que a vigabatrina aumenta significativamente as concentrações extracelulares de GABA no cérebro.^{34,22}

Levetiracetam

A atividade antiepiléptica do levetiracetam ainda continua obscura, embora se saiba que ele se ligue à proteína integral de membrana de 90 KDa e module a liberação do neurotransmissor mediado por cálcio.^{35,36,37}

EPILEPTOGÊNESE

Uma porcentagem dos indivíduos acometidos por lesões adquiridas do tecido cerebral, como traumatismo ou acidente vascular, desenvolverá epilepsia após certo período de tempo. Nesses casos, admite-se que a lesão induz uma reorganização dos circuitos cerebrais que, com o tempo, transforma-se em um foco gerador de descargas epilépticas. Esse processo através do qual um cérebro previamente assintomático torna-se capaz de gerar crises epilépticas espontâneas é denominado epileptogênese.

O risco para desenvolvimento de epilepsia após lesão cerebral varia conforme o tipo, a gravidade e as estruturas acometidas. As lesões cerebrais adquiridas mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de epilepsia são traumatismo, acidente vascular, infecção e estado de mal epiléptico (*status epilepticus*, SE). Estudos epidemiológicos indicam que até 50% dos casos de traumatismo, até 40% dos casos de SE, até 10% dos casos de acidente vascular e 7% dos casos de infecção do sistema nervoso podem desenvolver epilepsia em meses a anos após a lesão inicial.^{38,39,40,41,42}

Nas últimas décadas, estudos em modelos experimentais utilizando animais de laboratório possibilitaram a descoberta de vários mecanismos envolvidos no processo de epileptogênese.^{43,44} Os modelos clássicos de epileptogênese têm em comum a indução química ou elétrica de um SE que perdura por várias horas. As crises prolongadas promovem um desequilíbrio metabólico acompanhado da liberação maciça de substâncias excitatórias, resultando na lesão de estruturas cerebrais sensíveis, como por exemplo, o hipocampo. Essa lesão é caracterizada pela morte celular, rearranjo das conexões sinápticas e alterações nas proprie-

dades intrínsecas das células nervosas. Após um período variável de recuperação, chamado “fase latente”, as redes neuronais tornam-se epileptogênicas, isto é, capazes de gerar crises.

A sucessão de eventos celulares que culmina com o aparecimento das crises espontâneas inicia-se durante o estabelecimento da lesão inicial, quando ocorre a ativação de canais iônicos e receptores de membrana, resultando em acúmulo de glutamato e elevação dos níveis de cálcio intracelular. O cálcio intracelular age como um segundo mensageiro, promovendo a ativação de enzimas presentes no citoplasma e modificando a expressão gênica e a síntese protéica. A partir de horas e estendendo-se por dias ou semanas, ocorre morte neuronal seletiva por necrose e apoptose, paralelamente à ativação de processo inflamatório, neurogênese e reorganização sináptica. Depois de um período latente variável, surgem as crises espontâneas e recorrentes que caracterizam a epilepsia crônica.^{45,43}

Há características peculiares do processo de epileptogênese conforme o tipo de evento desencadeante. Por exemplo, a lesão causada pelo SE é tipicamente bilateral, acometendo especialmente estruturas do lobo temporal, como hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e piriforme. Já o dano resultante de traumatismo ou isquemia cerebral é predominantemente unilateral (perilesional), poupando o córtex entorrinal, piriforme e perirrinal. Da mesma forma, a expressão clínica das crises espontâneas varia conforme o modelo utilizado. Por exemplo, nos modelos pós-SE, as crises são geralmente focais e ocorrem numa frequência de até 30 episódios por dia, enquanto no modelo pós-traumatismo as crises são geralmente secundariamente generalizadas, com uma frequência de até uma crise por dia.⁴⁶

Os fenômenos celulares e moleculares relacionados ao processo de epileptogênese não estão completamente esclarecidos. Entretanto, os resultados já obtidos, principalmente a partir dos modelos que utilizam o SE como evento precipitante, permitem a formulação de hipóteses sobre os mecanismos de epileptogênese. É possível admitir, por exemplo, que o processo se desenvolve em duas fases. Num primeiro momento, ocorre um prejuízo dos mecanismos inibitórios mediados pelo sistema GABAérgico, seja pela morte de interneurônios ou disfunção dos receptores do tipo GABA-A. Tal prejuízo comprometeria a capacidade de filtrar estímulos excitatórios, deixando vulneráveis os neurônios mais sensíveis, como por exemplo aqueles da região CA1 do hipocampo. Num segundo momento, ocorreria um aumento da transmissão excitatória, resultando na geração de descargas anormais, e uma recuperação compensatória dos circuitos inibitórios. Uma vez que os sistemas de inibição não são suficientes para conter o aumento da excitação, as descargas progridem e dão origem às crises epilépticas espontâneas e recorrentes.⁴⁷

ANTIEPILEPTOGÊNESE

A intensidade e duração do evento precipitante inicial são determinantes para o desenvolvimento do processo de epileptogênese. Portanto, o efeito antiepileptogênico de certo tratamento só pode ser verificado quando o evento precipitante já está estabelecido.⁴⁸ Por exemplo, no modelo experimental induzido por pilocarpina⁴⁹ a duração do SE é diretamente proporcional à porcentagem de animais que desenvolvem epilepsia, à frequência de crises, ao dano celular e à reorganização neuronal. Nesse modelo, o bloqueio do SE com fenobarbital reduz significativamente o risco para o desenvolvimento de epilepsia.⁵⁰ Entretanto, nesse caso, o tratamento com fenobarbital modifica o evento precipitante (SE) e, portanto, não pode ser considerado realmente antiepileptogênico.

Diversos autores procuraram interromper a evolução do processo de epileptogênese em diferentes modelos experimentais, particularmente modelos pós-SE. Já foram utilizados fármacos como valproato,^{51,52} carbamazepina,⁵³ lamotrigina,⁵⁴ vigabatrina,^{55,56} fenobarbital,⁵¹ ketamina,⁵⁷ levetiracetam,⁵⁸ MK-801,⁵⁹ porém os resultados são, até o momento, pouco promissores. Embora vários desses estudos tenham obtido sucesso em reduzir, ou mesmo prevenir, o dano neuronal (neuroproteção), os diferentes tratamentos não impediram o desenvolvimento de epilepsia. De maneira semelhante, estudos clínicos em humanos, utilizando diferentes fármacos, obtiveram resultados igualmente insatisfatórios.⁵⁸ Estudos com pacientes em situações de risco para a ocorrência de crises sintomáticas agudas demonstram o efeito profilático (antiictogênico) de vários fármacos.^{60,61,62,63,64,65,66,67,68} Entretanto, tais resultados não podem ser aplicados ao processo de epileptogênese, que por definição pressupõe o desenvolvimento de crises espontâneas.

CONCLUSÃO

As últimas duas décadas assistiram a uma grande evolução do conhecimento a respeito dos processos de ictogênese e epileptogênese. Diferentes abordagens farmacológicas têm sido desenvolvidas e testadas com o intuito de bloquear as crises com maior eficiência, bem como impedir o desenvolvimento da epilepsia após uma lesão cerebral. É de se esperar que, com o avanço do conhecimento, novas drogas serão desenvolvidas e possibilitarão um melhor resultado na profilaxia e tratamento da epilepsia.

Há certamente muito mais a ser dito sobre os complexos mecanismos envolvidos na geração, recorrência e controle das crises epiléticas. Entretanto, acreditamos ter abordado os tópicos mais relevantes para uma abordagem farmacológica das epilepsias. Esperamos que este artigo seja útil tanto à epileptologistas clínicos quanto a pesquisadores de neurociência básica.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer às instituições de fomento à pesquisa: FAPESP, CNPq, CAPES e IIEP-HIAE.

REFERÊNCIAS

- Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 July;7(4):348-54.
- Meisler MH, Kearney J, Ottman R, Escayg A. Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet* 2001;35: 567-88.
- Matsumoto R, Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. *Exp Neurol* 1964;80: 305-26.
- Brown TH, Johnston D. The synaptic nature of the paroxysmal depolarization shift in hippocampal neurons. *Ann Neurol* 1984;16: S65-S71.
- Traub RD, Michelson-Law H, Bibbig AE, et al. Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Adv Exp Med Biol* 2004; 548:110-22.
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P, et al. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 1996;378:75-8.
- Sutula TP, Dudek FE. Unmasking recurrent excitation generated by mossy fiber sprouting in the epileptic dentate gyrus: an emergent property of a complex system. In: Scharfman HE, editor. *The Dentate Gyrus: A Comprehensive Guide to Structure, Function, and Clinical Implications*. Amsterdam: Elsevier; 2007.
- McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann KE. Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3): S5-S9.
- McLean MJ, Macdonald RL. Multiple actions of phenytoin on mouse spinal cord neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;227: 779-89.
- Tagliatela M, Ongini E, Brown AM, Di Renzo G, Annunziato L. Felbamate inhibits cloned voltage-dependent Na⁺ channels from human and rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996;316:373-7.
- Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Inhibition of transient and persistent Na⁺ current fractions by the new anticonvulsant topiramate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288: 960-8.
- Albus H, Williamson R. Electrophysiologic analysis of the actions of valproate on pyramidal neurons in the rat hippocampal slice. *Epilepsia* 1998;39:124-39.
- Schauf, C. L. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in Myxicola. *Brain Res* 1987;413:185-8.
- Macdonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36(suppl 2):S2-S12.
- Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-64.
- Rogawski MA. In: *Neurotherapeutics: Emerging strategies*. Pullan L, Patel J, editors. Humana, Totowa, New Jersey; 1996. p.193-273.
- Sohal VS, Keist R, Rudolph U, Huguenard JR. Dynamic GABA(A) receptor subtype-specific modulation of the synchrony and duration of thalamic oscillations. *J Neurosci* 2003;23:3649-57.
- McDonald RL, Kelly KM. Antiepileptic drugs. Mechanisms of action. *Epilepsia* 1995;36(suppl 2):2-12.
- McDonald RL. Carbamazepine. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p.491-8.
- Sillanpää ML. Carbamazepine and oxcarbazepine. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996. p.403-13.
- Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, Patsalos PN, Renier WO, Van Rijn CM. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-74.

22. McNamara JO. Pharmacotherapy of the Epilepsies. In: Brunton L, Laszo J, Parker K, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: The McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006. p.501-25.
23. DeLorenzo R. Phenytoin. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p.271-82.
24. Czuczwar SJ, Przesmycki K. Felbamate, gabapentin and topiramate as adjuvant antiepileptic drugs in experimental models of epilepsy. *Pol J Pharmacol* 2001;53:65-8.
25. Francois J, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. The combination of topiramate and diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;72:147-63.
26. Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiol* 1998;38:139-44.
27. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, Patsalos PN, Renier WO, Van Rijn CM. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-74.
28. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, Bramwell S, Corradini L, England S, Winks J, Kinloch RA, Hendrich J, Dolphin AC, Webb T, Williams D. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Nat Acad Sci* 2006;103:17537-42.
29. Cilio MR, Bolanos AR, Liu Z, Schmid R, Yang Y, Stafstrom CE, Mikati MA, Holmes GL. Anticonvulsant action and long-term effects of gabapentin in the immature brain. *Neuropharmacol* 2001;40:139-47.
30. Matsuo F, Gay P, Madsen J, Tolman KG, Rollins DE, Risner ME, Lai AA. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia* 1996;37:857-62.
31. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999;40:S30-S36.
32. Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15:339-50.
33. Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5:S66-S76.
34. Sidhu RS, Del Bigio MR, Tuor UI, Seshia SS. Low-dose vigabatrin (gamma-vinyl GABA)-induced damage in the immature rat brain. *Exp Neurol* 1997;144:400-5.
35. Janz R, Goda Y, Geppert M, Missler M, Sudhof TC. SV2A and SV2B function as redundant Ca²⁺ regulators in neurotransmitter release. *Neuron* 1999;24:1003-16.
36. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res* 2004;1-48.
37. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Nat Acad Sci* 2004;101:9861-6.
38. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985;35:1406-14.
39. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Annals of Neurology* 1998;44:908-12.
40. Lossius MI, Ronning OM, Slapø GD, Mowinckel P, Gjerstadt L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors – a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005;46:1246-51.
41. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:78-83.
42. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988;38:1407-10.
43. Pitkanen A, Schwartzkroin PA, Moshé SL, editors. Models of seizures and epilepsy. Elsevier Academic Press; 2006.
44. Arida RM, Silva AV, Priel MR, Cavalheiro EA. Animal models of epilepsy. In: Tatlisumak T, Fisher M, editors. Handbook of Experimental Neurology: Methods and Techniques in Animal Research. Cambridge University Press; 2006.
45. Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA. Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.
46. Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismagi J, Grohn O, Nissinen J. Epileptogenesis in Experimental Models. *Epilepsia* 2007;48(suppl 2):13-20.
47. Holtkamp M, Meierkord H. Anticonvulsant, antiepileptogenic, and antiictogenic Pharmacostategies. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:2023-41.
48. Pitkanen A. Drug-mediated neuroprotection and antiepileptogenesis: animal data. *Neurology* 2002;59(suppl 5):S27-S33.
49. Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 1991;32:778-82.
50. Lemos T, Cavalheiro EA. Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rats. *Exp Brain Res* 1995;102:423-8.
51. Bolanos AR, Sarkisian M, Yang Y, Hori A, Helmers SL, Mikati M, Tandon P, Stafstrom CE, Holmes GL. Comparison of valproate and Phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology* 1998;51:41-8.
52. Brandt C, Gastens AM, Sun M, Hausknecht M, Loscher W. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology* 2006;51:789-804.
53. Capella HM, Lemos T. Effect on epileptogenesis of carbamazepine treatment during the silent period of the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(suppl 5):110-1.
54. Halonen T, Nissinen J, Pitkanen A. Effect of lamotrigine treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and memory impairment in rat. *Epilepsy Res* 2001;46:205-23.
55. Halonen T, Nissinen J, Pitkanen A. Chronic elevation of brain GABA levels beginning two days after status epilepticus does not prevent epileptogenesis in rats. *Neuropharmacology* 2001;40:536-50.
56. Andre V, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A. Vigabatrin protects against hippocampal damage but is not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;47:99-117.
57. Hort J, Brozek G, Mares P, Langmeier M, Komarek V. Cognitive functions after pilocarpine-induced status epilepticus: changes during silent period precede appearance of spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 1999;40:1177-83.
58. Klitgaard H, Matagne A, Vanneste-Goemaere J, Margineanu DG. Effects of prolonged administration of levetiracetam on pilocarpine-induced epileptogenesis in rat. *Epilepsia* 2001;42(suppl 7):1145.
59. Brandt C, Potschka H, Loscher W, Ebert U. Nmethyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2003;118:727-40.
60. Mamelle N, Mamelle JC, Plasse JC, Revol M, Gilly R. Prevention of recurrent febrile convulsions – a randomized therapeutic assay: sodium valproate, Phenobarbital and placebo. *Neuropediatrics* 1984;15:37-42.
61. Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure – antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr* 19;8097:16-21.
62. Thilothammal N, Kannan Krishnamurthy PV, Kamala KG, Ahamed S, Banu K. Role of phenobarbitone in preventing recurrence of febrile convulsions. *Indian Pediatr* 1993;30:637-42.
63. Wolf SM, Carr A, Davis DC, Davidson S, Dale EP, Forsythe A, Goldenberg ED, Hanson R, Lulejian GA, Nelson MA, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: a controlled prospective study. *Pediatrics* 1977;59:378-85.

64. White NJ. Notmuch progress in treatment of cerebral malaria. *Lancet* 1998;352:594-5.
65. D'Onofrio G, Rathlev NK, Ulrich AS, Fish SS, Freedland ES. Lorazepam for the prevention of recurrent seizures related to alcohol. *N Engl J Med* 1999;340:915-9.
66. Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimburger RE, Lin CG. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 1989;31:361-4.
67. North JB, Penhall RK, Hanich A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983; 58:672-7.
68. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, doubleblind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.

Endereço para correspondência:

Alexandre Valotta da Silva
Universidade Federal de São Paulo – Campus Baixada Santista
Av. Ana Costa 95 – Vila Matias
CEP 11060-001, Santos, SP
E-mail: avsilva@unifesp.br