



Do Brometo ao Cenobamato: Evolução Histórica dos Fármacos Anticrise e a Transformação do Tratamento da Epilepsia

From Bromide to Cenobamate: Historical Evolution of Antiseizure Medications and the Transformation of Epilepsy Treatment

Moisés Nascimento

ORCID - 0000-0003-0731-0901

Fernando Mendonça Firmino

ORCID - 0009-0009-6647-4448

Érica Rodrigues da Silva

ORCID - 0009-0001-9739-2228

Rita de Cassia Fernandes

ORCID - 0009-0006-0488-3623

José Lúcio Soriano

ORCID - 0009-0003-0476-6185

Cleide Quirino Santos Silva

ORCID - 0009-0004-9012-8100

Tatiane da Silva Gonçalves Bei

ORCID - 0009-0002-1105-2335

Silvia Linhares

ORCID - 0009-0008-2707-4356

Cláudia Regina Scklink Benatte

ORCID - 0009-0005-1357-1333

Alessandra Souza dos Santos

ORCID - 0009-0000-3540-0424

Resumo: Introdução: O tratamento farmacológico da epilepsia percorreu uma trajetória de quase dois séculos, desde o uso empírico dos brometos até moléculas desenvolvidas por triagem racional, desenho dirigido a alvos e estratégias de medicina de precisão. A própria terminologia evoluiu: a International League Against Epilepsy (ILAE) recomenda o termo fármaco/medicamento anticrise para agentes cuja ação comprovada é a supressão de crises, evitando atribuir-lhes, sem evidência, efeito antiepileptogênico ou modificador da doença. Objectivo: Analisar criticamente a evolução histórica dos fármacos anticrise (FAC), relacionando marcos de descoberta, mecanismos de ação, ampliação do espectro terapêutico, segurança e recomendações contemporâneas. Metodologia: Revisão integrativa com busca estruturada em PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS, complementada por documentos da ILAE, Organização Mundial da Saúde (OMS), Liga Brasileira de Epilepsia (LBE) e livros-texto de epileptologia. Foram priorizadas publicações de 2016–2026, mantendo-se estudos clássicos indispensáveis à reconstrução histórica. Resultados: Os resultados mostram que a evolução farmacológica ocorreu em ondas: brometos

e barbitúricos; fenitoína e triagem experimental; carbamazepina, valproato, etossuximida e benzodiazepínicos; expansão de moléculas a partir da década de 1990; e terapias recentes com mecanismos diferenciados, como brivaracetam, perampamel e cenobamato. O aumento do número de opções melhorou a individualização, a tolerabilidade e o manejo de síndromes específicas, mas não eliminou a farmacoresistência. Considerações finais: A história dos FAC é menos uma sucessão linear de “gerações” do que uma transição do empirismo para a farmacologia orientada por mecanismos e pelo perfil individual. O futuro depende de terapias modificadoras da doença, biomarcadores e acesso equitativo.

Palavras-chave: epilepsia; fármacos anticrise; história da medicina; farmacoterapia; neurofarmacologia.

Abstract: Introduction: Pharmacological treatment of epilepsy has evolved for almost two centuries, from empirical bromide therapy to compounds developed through systematic screening, target-oriented design and precision-medicine strategies. Terminology has also changed: the International League Against Epilepsy recommends antiseizure medication for agents proven to suppress seizures, avoiding unsupported assumptions of antiepileptogenic or disease-modifying activity. Objective: To critically analyze the historical evolution of antiseizure medications, linking discovery milestones, mechanisms, therapeutic spectrum, safety, and contemporary recommendations. Method: Integrative review using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO, and LILACS, complemented by ILAE, WHO, and Brazilian League Against Epilepsy documents and major epilepsy textbooks. Results: Pharmacotherapy evolved through successive waves, from bromides and barbiturates to phenytoin, broad-spectrum agents, modern mechanism-based therapies, and newer compounds such as brivaracetam, perampamel, and cenobamate. Conclusion: The field has shifted from empirical seizure suppression toward individualized pharmacology, although drug resistance remains a major unresolved challenge.

Keywords: epilepsy; antiseizure medications; history of medicine; pharmacotherapy; neuropharmacology.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais frequentes e, apesar de sua diversidade etiológica e sindrômica, o tratamento medicamentoso permanece como a primeira intervenção terapêutica para a maioria das pessoas. A OMS estima que até 70% das pessoas com epilepsia poderiam alcançar liberdade de crises quando corretamente diagnosticadas e tratadas com FAC apropriados¹. Essa possibilidade clínica, contudo, é resultado de uma longa construção histórica: por séculos, crises epilêpticas foram interpretadas sob lentes religiosas, sobrenaturais ou humorais, e as intervenções variaram de práticas ritualísticas a substâncias sedativas sem base farmacológica consistente².

O ponto de inflexão moderno ocorreu em 1857, quando Charles Locock relatou o benefício do brometo de potássio em pacientes com epilepsia. Embora sua interpretação fisiopatológica estivesse vinculada a concepções da época, o brometo inaugurou a era de uma terapêutica capaz de reduzir crises de forma reproduzível³. Décadas depois, a observação de Alfred Hauptmann sobre o fenobarbital, em 1912, demonstrou que uma molécula inicialmente empregada como hipnótico possuía

potente efeito anticrise. A descoberta da fenitoína, em 1938, por Merritt e Putnam foi ainda mais transformadora, pois decorreu de triagem experimental sistemática e mostrou que era possível obter atividade anticrise sem sedação proporcionalmente intensa^{3, 4}.

A partir desse momento, a história do tratamento farmacológico da epilepsia passou a acompanhar a própria evolução da neurofarmacologia. Carbamazepina, etossuximida, valproato e benzodiazepínicos ampliaram o repertório nas décadas seguintes; a partir dos anos 1990, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina, levetiracetam e outras moléculas diversificaram mecanismos, interações e perfis de tolerabilidade. Mais recentemente, fármacos como lacosamida, perampamel, brivaracetam e cenobamato introduziram novos modos de modular excitabilidade e neurotransmissão^{5, 6}.

Essa trajetória também exige revisão terminológica. “Droga antiepiléptica” e “anticonvulsivante” foram expressões historicamente consolidadas, mas a ILAE publicou posição recomendando terminologia que diferencie a supressão de crises de um eventual efeito sobre epileptogênese ou progressão da doença⁷. Assim, neste artigo utiliza-se preferencialmente “fármaco anticrise” (FAC), preservando “droga antiepiléptica” apenas em contexto histórico ou quando corresponde à nomenclatura original de fontes.

No Brasil, a LBE participa dessa evolução não apenas na educação profissional, mas também na discussão sobre acesso, formulações, genéricos e individualização terapêutica, além de disponibilizar material específico como o Guia Prático de Fármacos Anticrises e o livro “Epilepsia prática”^{8, 9}. A incorporação dessa perspectiva brasileira é essencial porque a história farmacológica não se limita à descoberta molecular: envolve disponibilidade, custo, continuidade de fornecimento, segurança reprodutiva e organização dos sistemas de saúde.

Diante disso, a pergunta norteadora foi: como a evolução histórica dos fármacos anticrises (FACs) modificou a eficácia, a segurança, a individualização e os paradigmas de tratamento da epilepsia, e quais limites permanecem no cenário contemporâneo?

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar criticamente a evolução histórica dos fármacos anticrise, desde os brometos até as terapias contemporâneas, relacionando marcos de descoberta, mecanismos farmacológicos, espectro de eficácia, segurança, individualização terapêutica e recomendações da ILAE e da LBE.

Objetivos Específicos

- a) reconstruir os principais marcos cronológicos da farmacoterapia da epilepsia;
- b) comparar mecanismos de ação e perfis clínicos dos principais FACs;
- c) discutir

a transição do empirismo para o desenvolvimento racional e orientado por alvos; d) examinar como segurança, interações, sexo, idade, gestação e comorbidades passaram a influenciar a escolha terapêutica; e) contextualizar recomendações internacionais e brasileiras; e f) identificar limitações persistentes, especialmente farmacoresistência, acesso e ausência de terapias comprovadamente modificadoras da doença.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa da literatura, modalidade escolhida por permitir a síntese de evidências históricas, farmacológicas, clínicas, normativas e educacionais de diferentes desenhos. A revisão foi estruturada segundo etapas de formulação da pergunta, definição das fontes, construção das estratégias de busca, seleção, extração e síntese temática. O recorte prioritário foi de janeiro de 2016 a setembro de 2026; estudos anteriores foram mantidos quando constituíam marcos históricos, diretrizes fundamentais ou descrições indispensáveis de fármacos e conceitos.

Estratégia PCC Adaptada

Quadro 1 - Estrutura PCC adaptada para a pergunta de revisão.

Elemento	Definição no estudo	Descritores/termos	Função
P – População	Pessoas com epilepsia	Epilepsy; Seizures	Contexto clínico
C – Conceito	Fármacos anticrise e sua evolução	Antiseizure Medications; Antiepileptic Drugs; Drug Therapy	Objeto central
C – Contexto	História, farmacologia e prática clínica	History; Pharmacology; Treatment; Guidelines	Evolução e aplicação

Fonte: elaboração do autor.

Fontes de Informação e Busca

Por serem referências consolidadas, foram consideradas PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS. A busca complementar incluiu páginas e documentos oficiais da ILAE, OMS e LBE, além de livros-texto reconhecidos, entre eles *The Treatment of Epilepsy*, *Wyllie's Treatment of Epilepsy* e materiais educacionais da LBE⁹⁻¹¹. Os termos controlados e livres incluíram Epilepsy, Antiseizure Medications, Antiepileptic Drugs, Pharmacotherapy, Drug Therapy, History, Mechanism of Action, Treatment Guidelines e equivalentes em português.

Estratégia-base para PubMed: (“Epilepsy”[MeSH] OR epilepsy) AND (“Anticonvulsants”[MeSH] OR “antiseizure medication*” OR “antiepileptic drug*”) AND (history OR evolution OR pharmacology OR “mechanism of action” OR guideline*). Estratégias equivalentes foram adaptadas à sintaxe das demais bases.

Crítérios de Elegibilidade e Síntese

Consideraram-se elegíveis revisões sistemáticas e narrativas de alta relevância, ensaios clínicos fundamentais, estudos observacionais, documentos de consenso, diretrizes, artigos históricos e capítulos/livros de referência que contribuíssem diretamente para a compreensão da evolução dos FACs. Foram excluídos textos sem relação direta com epilepsia, publicações duplicadas, documentos promocionais, relatos sem contribuição histórica ou farmacológica clara e materiais sem informação suficiente para rastreabilidade.

A extração foi organizada em eixos: ano de introdução/uso clínico, mecanismo principal, espectro de ação, vantagens históricas, limitações e relevância atual. A síntese foi predominantemente narrativa e comparativa, pois a heterogeneidade das fontes e o objetivo histórico-farmacológico não justificavam metanálise. A classificação em “gerações” foi utilizada apenas como recurso didático, reconhecendo que não existe uma divisão universalmente padronizada e que diferentes autores agrupam moléculas de modo distinto⁵.

RESULTADOS E SÍNTESE HISTÓRICA

Antes dos Fármacos Modernos: Do Sobrenatural à Terapêutica Empírica

A história da epilepsia precede a farmacologia em milênios. Textos antigos registram crises com descrições reconhecíveis, porém explicadas por possessão, influência divina ou desequilíbrios corporais. A tradição hipocrática representou uma ruptura ao sustentar que a “doença sagrada” tinha origem cerebral, mas essa concepção não se converteu imediatamente em tratamento farmacológico eficaz². Durante séculos, dietas, sangrias, ervas, metais e sedativos foram utilizados sem demonstração consistente de benefício.

O brometo de potássio tornou-se, no século XIX, o primeiro agente com eficácia anticrise reconhecível em uso clínico sistemático. O relato de Locock, em 1857, é frequentemente utilizado como marco da farmacoterapia moderna^{3,5}. O efeito terapêutico era acompanhado por toxicidade importante: sedação, alterações cognitivas, manifestações cutâneas e o chamado bromismo. Ainda assim, a capacidade de reduzir crises modificou a expectativa de tratamento e estabeleceu um princípio que permanece central: controlar crises de forma sustentada pode reduzir lesões, mortalidade, restrições sociais e sofrimento.

A importância histórica do brometo não reside em seu mecanismo — hoje obsoleto para a prática habitual —, mas no fato de ter demonstrado que a excitabilidade cerebral podia ser modulada farmacologicamente. Essa noção abriu espaço para o fenobarbital e, posteriormente, para uma busca sistemática por compostos com melhor relação entre eficácia e tolerabilidade³.

Fenobarbital: Eficácia Duradoura e o Preço da Sedação

Em 1912, Alfred Hauptmann observou redução de crises em pacientes tratados com fenobarbital. O fármaco fortalece a neurotransmissão inibitória mediada pelo receptor GABA-A e permanece, mais de um século depois, entre os FACs de maior importância global, especialmente em contextos de recursos limitados e em situações clínicas específicas^{3,12}. A longevidade do fenobarbital evidencia um paradoxo da história farmacológica: moléculas antigas podem manter alta efetividade e baixo custo, embora apresentem sedação, efeitos cognitivos, indução enzimática, dependência e interações que limitam sua preferência em muitos cenários contemporâneos.

Fenitoína e o Nascimento da Descoberta Experimental Sistemática

A introdução da fenitoína, em 1938, por Houston Merritt e Tracy Putnam, representa um dos marcos metodológicos mais relevantes da neurofarmacologia. Em vez de depender apenas de observação clínica fortuita, os pesquisadores empregaram modelos experimentais de crises para rastrear compostos. A fenitoína demonstrou atividade anticrise robusta com menor efeito hipnótico que os barbitúricos, consolidando a ideia de que eficácia e sedação poderiam ser parcialmente dissociadas^{3,4}.

Seu principal mecanismo envolve a estabilização do estado inativado dos canais de sódio dependentes de voltagem, reduzindo disparos neuronais repetitivos de alta frequência. O fármaco tornou-se referência no tratamento de crises focais e tônico-clônicas, além de ter papel histórico no estado de mal epilético. Entretanto, farmacocinética não linear, interações por indução enzimática, hiperplasia gengival, hirsutismo, neuropatia, efeitos cerebelares e risco de reações cutâneas ilustram por que a eficácia isolada não define o “melhor” tratamento^{10,11}.

A fenitoína também inaugurou um modelo de desenvolvimento que seria institucionalizado por programas de triagem anticonvulsivante. Milhares de compostos passaram a ser avaliados em modelos animais, permitindo identificar moléculas com perfis distintos. Essa estratégia produziu avanços decisivos, mas também contribuiu para uma limitação que ainda influencia o campo: modelos centrados na supressão de crises tendem a selecionar fármacos sintomáticos, não necessariamente terapias capazes de impedir epileptogênese^{5,7}.

A Consolidação do Arsenal Clássico: Etossuximida, Carbamazepina, Valproato e Benzodiazepínicos

Entre as décadas de 1950 e 1970, o arsenal se diversificou. A etossuximida tornou-se um fármaco particularmente direcionado às crises de ausência, com ação relevante sobre canais de cálcio tipo T. A carbamazepina, estruturalmente relacionada aos antidepressivos tricíclicos, consolidou-se como tratamento de referência para epilepsias focais, também por bloqueio uso-dependente de canais de sódio. O valproato destacou-se por amplo espectro, atuando em múltiplos mecanismos, incluindo canais de sódio, transmissão GABAérgica e canais de cálcio^{10,13}.

Os benzodiazepínicos acrescentaram a potente facilitação GABAérgica e se tornaram fundamentais no tratamento agudo de crises prolongadas e do estado de mal epiléptico. Clonazepam e clobazam também assumiram papéis em síndromes e tratamentos de manutenção. Essa fase estabeleceu a lógica clássica de seleção por tipo de crise: fármacos de espectro mais estreito podem ser excelentes em determinadas epilepsias, mas inadequados ou agravantes em outras; fármacos de amplo espectro oferecem maior flexibilidade, especialmente quando a classificação inicial é incerta^{10, 11}.

O valproato exemplifica a tensão entre eficácia e segurança. É altamente eficaz em várias epilepsias generalizadas, mas seus riscos teratogênicos e de alterações do neurodesenvolvimento fetal modificaram profundamente as recomendações para mulheres e meninas com potencial reprodutivo. A OMS, em atualização de 2023, recomenda lamotrigina ou levetiracetam como opções de primeira linha nesse grupo, reservando o valproato sob restrições e avaliação individualizada.¹⁴

A “Segunda Onda” e a Busca Por Melhor Tolerabilidade

A partir do final dos anos 1980 e, sobretudo, durante a década de 1990, ocorreu uma rápida expansão do número de FACs. Vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, felbamato, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam e zonisamida foram incorporados em diferentes mercados. A expectativa era que novos mecanismos e farmacocinéticas mais previsíveis melhorassem não apenas a tolerabilidade, mas também a proporção de pacientes livres de crises^{5, 10}.

A lamotrigina tornou-se particularmente relevante por seu espectro de ação, perfil cognitivo relativamente favorável e utilidade em diferentes faixas etárias, embora a titulação lenta seja necessária para reduzir o risco de reações cutâneas graves. A oxcarbazepina buscou preservar eficácia semelhante à carbamazepina com menor indução enzimática, embora a hiponatremia permaneça uma preocupação. O topiramato reuniu múltiplos mecanismos — modulação de canais de sódio, potencialização GABAérgica, antagonismo de receptores glutamatérgicos AMPA/kainato e inibição da anidrase carbônica —, mas efeitos cognitivos e metabólicos podem limitar seu uso^{10, 11}.

O levetiracetam marcou uma mudança conceitual por atuar principalmente na proteína vesicular sináptica 2A (SV2A). Sua farmacocinética simples, baixa interação medicamentosa e possibilidade de uso intravenoso favoreceram ampla adoção. Em contrapartida, irritabilidade e alterações comportamentais exigem vigilância clínica. A experiência com esses fármacos demonstrou que a inovação não elimina eventos adversos; ela amplia a capacidade de escolher um perfil de risco mais adequado à pessoa tratada¹⁰.

Segurança como Eixo Central da Evolução

O desenvolvimento dos FACs também foi moldado por alertas de segurança. Felbamato, por exemplo, mostrou eficácia importante em epilepsias graves, mas sua utilização foi drasticamente restringida após associação com anemia aplástica

e insuficiência hepática. Vigabatrina, eficaz especialmente em espasmos epilépticos associados à esclerose tuberosa e em cenários selecionados, exige consideração do risco de perda de campo visual. Esses episódios contribuíram para sistemas mais rigorosos de farmacovigilância e para uma compreensão contemporânea de que a decisão terapêutica deve considerar desfechos além da frequência de crises^{10, 11}.

A individualização atual inclui idade, sexo, potencial reprodutivo, síndrome epiléptica, etiologia, função renal e hepática, peso, comorbidades psiquiátricas, risco de quedas, perfil cognitivo, interações, acesso e preferência da pessoa. A Classificação Internacional de NICE (Marcas e Patentes), atualizada em 2025, explicita a necessidade de estratégia individualizada que considere tipo de crise, síndrome, riscos e benefícios, com participação da pessoa e de familiares/cuidadores quando apropriado¹⁵.

Essa mudança representa uma evolução ética e clínica: o tratamento deixou de ser avaliado apenas pela capacidade de “parar convulsões” e passou a incorporar qualidade de vida, cognição, humor, fertilidade, gestação, adesão, autonomia e risco de morte relacionada à epilepsia.

Novos Mecanismos no Século XXI

No século XXI, a inovação passou a explorar alvos mais específicos e a refinar mecanismos já conhecidos. A lacosamida favorece a inativação lenta dos canais de sódio, distinguindo-se da modulação rápida clássica de fenitoína e carbamazepina. O perampnel atua como antagonista não competitivo de receptores AMPA, reduzindo a neurotransmissão glutamatérgica excitatória. O brivaracetam apresenta alta afinidade pela SV2A, alvo compartilhado com o levetiracetam, mas com propriedades farmacológicas próprias^{5, 10}.

O cenobamato, aprovado inicialmente para crises focais em adultos, combina modulação de canais de sódio e facilitação da neurotransmissão GABA-A. Esses ensaios clínicos demonstraram taxas relevantes de redução de crises e uma proporção incomum de pacientes com períodos de liberdade de crises em estudos adjuvantes, reacendendo o debate sobre o teto de eficácia dos FACs modernos.⁵ A titulação lenta é essencial devido ao risco histórico de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) — e interações farmacocinéticas que exigem manejo especializado.

Outra mudança foi o desenvolvimento de terapias direcionadas a síndromes específicas. Stiripentol, canabidiol farmacêutico e fenfluramina ampliaram opções em epilepsias do desenvolvimento e epiléticas, como síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, em contextos regulatórios específicos. A trajetória aponta para uma farmacoterapia progressivamente associada ao diagnóstico sindrômico e, em alguns casos, etiológico. Isso aproxima epileptologia e medicina de precisão, embora a maior parte dos FACs ainda atue na expressão das crises e não na causa primária da epilepsia.

Da Classificação por “Gerações” À Classificação por Mecanismos

A divisão em primeira, segunda e terceira geração é frequente em revisões didáticas, mas possui fronteiras variáveis. Uma classificação histórica útil considera uma primeira fase entre brometo e os fármacos clássicos, uma segunda fase de expansão a partir de 1960–1970 e uma terceira fase de grande diversificação desde os anos 1990⁵. Entretanto, para decisão clínica, a classificação por mecanismo e espectro tende a ser mais informativa.

Os principais grupos mecanísticos incluem: moduladores de canais de sódio; moduladores de canais de cálcio; facilitadores da neurotransmissão GABAérgica; inibidores da neurotransmissão glutamatérgica; ligantes de SV2A; moduladores de subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio; inibidores da anidrase carbônica; moduladores de canais de potássio; e agentes multimodais.^{10, 11} Essa diversidade permite combinar fármacos com mecanismos complementares, embora a evidência para “politerapia racional” seja mais complexa do que a plausibilidade farmacológica isolada.

TABELA HISTÓRICO-FARMACOLÓGICA DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS ANTICRISE

A tabela a seguir sintetiza moléculas que representam marcos históricos ou permanecem relevantes na prática. O ano corresponde à introdução clínica aproximada ou ao período de consolidação internacional e pode variar conforme o país. A indicação é resumida e não substitui diretrizes, bulas ou avaliação individual.

Tabela 1 (parte 1) - Principais FACs e marcos históricos.

Fármaco	Marco	Mecanismo principal	Espectro/uso histórico	Limitações-chave	Situação
Brometo de potássio	1857	Aumento indireto do limiar de crise	Primeiro tratamento eficaz sistemático	Bromismo, sedação, toxicidade	Histórico
Fenobarbital	1912	Modulação positiva GABA-A	Focal/generalizada; neonatal; recursos limitados	Sedação, cognição, indução enzimática	Ainda utilizado
Fenitoína	1938	Bloqueio uso-dependente de canais Na ⁺	Focais; tônico-clônicas; status	Cinética não linear, interações, toxicidade crônica	Uso selecionado
Primidona	1952	Metabolismo a fenobarbital + ação própria	Focais/generalizadas	Sedação, interações	Uso limitado
Etossuximida	1958–60	Bloqueio de canais Ca ²⁺ tipo T	Crises de ausência	Espectro estreito	Referência em ausência

Fármaco	Marco	Mecanismo principal	Espectro/uso histórico	Limitações-chave	Situação
Carbamazepina	1960s	Bloqueio de canais Na ⁺	Crises focais	Hiponatremia, indução, rash	Referência clássica
Valproato	1960s	Multimodal: Na ⁺ , GABA, Ca ²⁺	Ampla espectro	Teratogenicidade, peso, hepático	Muito eficaz; restrições reprodutivas
Diazepam/benzodiazepínicos	1960s	Modulação GABA-A	Resgate/status; síndromes selecionadas	Sedação, tolerância	Essenciais no agudo
Clobazam	1970s	Modulação GABA-A	Adjuvante; LGS e outras	Sedação, tolerância	Uso sintomático
Vigabatrina	1989	Inibição irreversível GABA-transaminase	Espasmos; esclerose tuberosa	Defeito de campo visual	Uso específico
Lamotrigina	1990s	Na ⁺ e liberação de glutamato	Focal e generalizada	Rash; titulação lenta	Primeira linha em vários cenários
Gabapentina	1990s	Ligação $\alpha 2\delta$ Ca ²⁺	Focal; dor neuropática	Eficácia anticrise mais limitada	Adjuvante

Fonte: síntese de Shorvon et al., Löscher et al., Wyllie et al. e documentos ILAE/LBE^{5, 10, 11}.

TABELA HISTÓRICO-FARMACOLÓGICA DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS ANTICRISE – CONTINUAÇÃO

Tabela 1 (parte 2) - Continuação. Dados regulatórios variam entre países; a tabela tem finalidade histórico-científica^{5, 10, 11}.

Fármaco	Marco	Mecanismo principal	Espectro/uso histórico	Limitações-chave	Situação
Felbamato	1993	NMDA/GABA e múltiplos alvos	Epilepsias graves; LGS	Anemia aplásica, hepatotoxicidade	Muito restrito
Topiramato	1990s	Na ⁺ , GABA, AMPA/kainato, anidrase carbônica	Ampla espectro	Cognição, perda de peso, nefrolitíase	Ampla uso
Tiagabina	1990s	Inibição do transportador GAT-1	Crises focais	Pode agravar/induzir eventos em não epiléticos	Adjuvante

Fármaco	Marco	Mecanismo principal	Espectro/uso histórico	Limitações-chave	Situação
Oxcarbazepina	1990s	Bloqueio de canais Na ⁺	Crises focais	Hiponatremia	Primeira linha em cenários focais
Levetiracetam	1999	Ligação SV2A	Focal/generalizada; IV	Irritabilidade/comportamento	Amplo uso
Zonisamida	1989/2000s	Na ⁺ , Ca ²⁺ tipo T, anidrase carbônica	Focal e amplo espectro	Peso, cálculos, oligohidrose	Uso variável
Pregabalina	2004	Ligação $\alpha 2\delta$ Ca ²⁺	Crises focais	Sedação, edema, peso	Adjuvante
Rufinamida	2000s	Prolonga inativação de Na ⁺	Lennox-Gastaut	Interações, GI	Uso sintromico
Lacosamida	2008	Inativação lenta de Na ⁺	Crises focais; IV	PR prolongado, tontura	Amplo uso focal
Eslicarbazepina	2009	Bloqueio de Na ⁺	Crises focais	Hiponatremia	Uso focal
Perampnel	2012	Antagonista AMPA não competitivo	Focal e tônico-clônica generalizada	Tontura, efeitos comportamentais	Mecanismo inovador
Brivaracetam	2016	Ligação SV2A de alta afinidade	Crises focais	Sonolência; custo/acesso	Opção moderna
Canabidiol farmacêutico	2018	Multi-alvo; mecanismo não totalmente definido	Dravet, LGS, TSC em indicações aprovadas	Interações, transaminases	Terapia sintromica
Cenobamato	2019–20	Na ⁺ + modulação GABA-A	Crises focais em adultos	DRESS com titulação rápida; interações	Nova opção de alta eficácia
Fenfluramina	2020	Serotonérgico/ Sigma-1, multimodal	Dravet; LGS em alguns mercados	Monitorização cardiovascular	Terapia sintromica

Nota terminológica: embora “antiepiléptico” permaneça em títulos históricos, a ILAE recomenda distinguir medicamentos que suprimem crises daqueles que eventualmente demonstrem ação antiepileptogênica ou modificadora da doença⁷.

RECOMENDAÇÕES CONTEMPORÂNEAS: ILAE, OMS E LBE

A evolução histórica só adquire significado clínico quando relacionada às recomendações atuais. A ILAE publicou revisões de evidência para monoterapia inicial, nas quais a qualidade da evidência varia conforme o tipo de crise, faixa etária e síndrome. O relatório atualizado de 2013 identificou, por exemplo, evidência

de nível A para levetiracetam e zonisamida em adultos com crises focais e para etossuximida e valproato na epilepsia de ausência infantil¹⁶. Essas classificações, entretanto, refletem evidência de eficácia/efetividade disponível em períodos específicos e não devem ser convertidas automaticamente em uma lista universal de “melhores fármacos”.

A classificação de crises da ILAE foi atualizada em 2025, reforçando que a escolha terapêutica deve partir de caracterização clínica adequada¹⁷. Erros de classificação podem levar ao uso de fármacos que agravam determinados tipos de crise. Assim, a evolução das moléculas deve caminhar junto à evolução diagnóstica: um arsenal maior não compensa uma classificação inadequada.

A OMS atualizou em 2023 recomendações de FACs para adultos e crianças. Para crises de início focal, lamotrigina ou levetiracetam são recomendados como monoterapia de primeira linha; carbamazepina é alternativa quando essas opções não estão disponíveis. Para crises de início generalizado, lamotrigina, levetiracetam ou valproato podem ser de primeira linha em homens/meninos e em mulheres/meninas sem potencial reprodutivo; para aquelas com potencial reprodutivo, lamotrigina ou levetiracetam são preferidos devido aos riscos fetais do valproato^{14, 18}.

A LBE, como capítulo brasileiro ligado historicamente à ILAE, tem papel relevante na tradução do conhecimento para a realidade nacional. Sua trajetória inclui defesa da disponibilidade de fármacos, educação continuada e posicionamentos sobre formulações genéricas^{8, 19}. O Guia Prático de Fármacos Anticrises e o livro “Epilepsia Prática” organizam informações para aplicação clínica no país^{9, 20}.

O Caso dos Genéricos e da Continuidade Terapêutica

Em 2008, a comissão da LBE discutiu formulações genéricas de drogas antiepilépticas, tema especialmente sensível para fármacos com janela terapêutica estreita e para pacientes estabilizados¹⁹. O debate histórico antecipou uma questão ainda atual: acesso não significa apenas ter “algum” medicamento disponível, mas assegurar continuidade, qualidade, bioequivalência regulatória, orientação sobre mudanças de formulação e acompanhamento quando clinicamente indicado.

A evolução terapêutica, portanto, possui dimensão tecnológica e também sanitária. Um FAC moderno de alto custo pode ser irrelevante para populações sem acesso; por outro lado, fármacos clássicos de baixo custo continuam essenciais em sistemas de saúde com recursos limitados. A lista de medicamentos essenciais da OMS e suas recomendações procuram equilibrar eficácia, segurança, viabilidade e custo-efetividade²¹.

DISCUSSÃO

A Evolução Aumentou Opções, Mas não Eliminou a Farmacoresistência

A multiplicação de FACs transformou profundamente a prática, porém não produziu uma redução proporcional da farmacoresistência. A definição consensual da ILAE considera farmacoresistente a epilepsia na qual falharam duas tentativas adequadas, toleradas e corretamente escolhidas de esquemas farmacológicos, em monoterapia ou combinação, para alcançar liberdade sustentada de crises.²² Esse conceito tem enorme relevância histórica: depois de dois fracassos apropriados, simplesmente acumular trocas medicamentosas pode atrasar a avaliação de alternativas, incluindo cirurgia, neuromodulação e terapias dietéticas.

Estudos de coorte de longo prazo mostraram que a primeira terapia bem escolhida oferece a maior probabilidade de controle e que ganhos adicionais diminuem a cada regime subsequente, embora novos FACs ainda possam beneficiar subgrupos e produzir liberdade de crises em pacientes previamente refratários.²³ A introdução de cenobamato, por exemplo, renovou expectativas por taxas expressivas de resposta em crises focais, mas não autoriza concluir que a farmacoresistência tenha sido superada⁵.

Esse limite revela que a epilepsia não é uma única doença. Trata-se de um conjunto de condições com causas estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, imunes e desconhecidas.¹ A supressão de crises atua sobre redes hiperexcitáveis, mas muitas vezes não remove o processo causal. A ILAE, ao discutir terminologia, enfatiza justamente a diferença entre ação anticrise e efeitos antiepileptogênicos ou modificadores da doença⁷.

O Avanço mais Consistente pode ter Sido a Tolerabilidade e a Individualização

Quando se compara a era do fenobarbital/fenitoína com o arsenal atual, um dos avanços mais consistentes está na possibilidade de adaptar o tratamento. Fármacos antigos são eficazes, mas frequentemente apresentam indução enzimática, sedação, alterações cosméticas, toxicidade óssea, interações e farmacocinética complexa. Muitos FACs mais recentes oferecem menor potencial de interação e esquemas mais previsíveis, embora possam introduzir novos eventos adversos e custos^{10, 11}.

A noção de “melhor FAC” foi substituída pela de “melhor FAC para aquela pessoa, naquele tipo de crise e naquele contexto”. Essa abordagem inclui risco de gestação, contracepção, humor, cognição, obesidade, enxaqueca, dor neuropática, função renal, cardiopatia, polifarmácia e capacidade de adesão.¹⁵ A escolha pode explorar efeitos adicionais: topiramato pode ser útil quando há enxaqueca e necessidade de evitar ganho ponderal; lamotrigina pode ser atraente

quando se busca perfil cognitivo e de humor favorável; gabapentinoides podem ser considerados quando coexistem dor neuropática, embora sua potência anticrise seja mais limitada.

Mulheres, Gestação e a Reconfiguração do Risco-Benefício

Poucos temas demonstram tão claramente a evolução da farmacoterapia quanto o manejo de mulheres com potencial reprodutivo. Durante décadas, o valproato foi amplamente utilizado devido à elevada eficácia em epilepsias generalizadas. A acumulação de evidências sobre malformações congênitas e efeitos adversos no neurodesenvolvimento levou agências regulatórias e diretrizes a restringirem seu uso^{14, 15}.

Essa mudança não significa que o valproato tenha se tornado farmacologicamente “ineficaz”; ao contrário, demonstra que eficácia deve ser interpretada em conjunto com dano potencial. Em algumas epilepsias generalizadas, substituí-lo pode comprometer o controle de crises, o que também expõe gestante e feto a riscos. A decisão exige aconselhamento pré-concepcional, menor dose eficaz, monoterapia quando possível e avaliação individualizada. A OMS recomenda lamotrigina ou levetiracetam como primeira linha para mulheres e meninas com potencial reprodutivo em crises generalizadas e focais¹⁴.

A história do valproato é, portanto, uma aula sobre maturidade terapêutica: a evolução não ocorre apenas quando surge uma molécula nova, mas também quando o conhecimento modifica a forma de utilizar uma molécula antiga.

Farmacologia de Mecanismos: Promessa e Limites

A identificação de alvos como SV2A, AMPA e estados específicos de canais de sódio trouxe elegância mecanística ao desenvolvimento de FACs. Entretanto, conhecer o alvo não garante superioridade clínica universal. A resposta às crises depende de redes, etiologia, farmacogenética, comorbidades e propriedades individuais. Por isso, combinações baseadas apenas em mecanismos “complementares” não devem ser consideradas automaticamente superiores sem evidência clínica.

Ainda assim, a farmacologia mecanística tem valor prático. Evitar a soma de toxicidades semelhantes, reconhecer interações e selecionar mecanismos adequados ao tipo de crise podem melhorar a tolerabilidade. Além disso, a descoberta de epilepsias monogênicas e vias moleculares específicas está aproximando o campo de terapias direcionadas, inclusive reposicionamento de fármacos e estratégias que atuam em vias patogênicas.

O Papel da Enfermagem e da Equipe Multiprofissional

A evolução dos FACs aumentou a complexidade do cuidado e ampliou a responsabilidade da equipe multiprofissional. A enfermagem participa da conciliação medicamentosa, identificação de eventos adversos, educação para adesão, orientação sobre horários e formulações, reconhecimento de sinais de toxicidade,

segurança em crises, acompanhamento de mudanças terapêuticas e comunicação com a equipe médica. Em internações para vídeo-EEG, alterações ou retirada de FACs podem ser deliberadas para registro de crises, exigindo protocolos, vigilância e preparo para tratamento de resgate.

Essa dimensão é particularmente relevante porque a eficácia em ensaio clínico não se converte automaticamente em efetividade. Erros de administração, interrupções abruptas, interações, falta de acesso e baixa compreensão do tratamento podem produzir recorrência de crises mesmo quando a molécula é adequada.

Acesso, Desigualdade e a Permanência dos Fármacos Antigos

A OMS destaca que grande parcela das pessoas com epilepsia em países de baixa e média renda permanece sem tratamento adequado e que a disponibilidade de FACs genéricos no setor público pode ser insuficiente¹. A persistência do chamado “treatment gap” (lacuna do tratamento) mostra que inovação farmacológica e acesso não caminham necessariamente na mesma velocidade.

Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e valproato continuam essenciais em muitas regiões por custo, disponibilidade e experiência acumulada. A recomendação da OMS reconhece esse contexto e admite alternativas clássicas quando opções preferenciais não estão disponíveis¹⁸. A leitura histórica deve evitar uma narrativa simplista em que “novo” equivale a “melhor”: alguns FACs antigos permanecem altamente eficazes, enquanto certos fármacos recentes oferecem sobretudo vantagens de tolerabilidade, interação ou conveniência.

No Brasil, a discussão da LBE sobre genéricos, a disponibilização de guias e a educação profissional refletem a necessidade de integrar ciência global às condições locais^{9, 19}. A continuidade do tratamento é crítica: trocas não planejadas, desabastecimento e barreiras econômicas podem comprometer adesão e controle.

O Impacto dos Facs sobre Cognição, Comportamento e Qualidade de Vida

A meta terapêutica contemporânea ultrapassa a contagem de crises. Sedação, lentificação cognitiva, irritabilidade, depressão, alterações de peso, disfunção sexual e efeitos cosméticos podem ser suficientemente importantes para provocar abandono do tratamento. A escolha de FACs deve considerar a vulnerabilidade individual e o impacto sobre estudo, trabalho, direção, relações sociais e autonomia.

Essa perspectiva explica por que moléculas com eficácia semelhante podem ter valores clínicos distintos. Um tratamento que reduz crises, mas impede o funcionamento ocupacional por sedação intensa, pode ser inferior a outro com eficácia comparável e melhor tolerabilidade. O conceito de efetividade incorpora justamente esse equilíbrio entre eficácia, segurança, retenção e aceitabilidade¹⁶.

Do Controle de Crises à Prevenção da Epileptogênese

O grande objetivo ainda não alcançado é prevenir ou modificar de forma confiável a epileptogênese. A maioria dos FACs foi desenvolvida para reduzir excitabilidade ou aumentar inibição em redes já epiléticas. Mesmo quando as crises desaparecem, a predisposição subjacente pode persistir⁷.

Pesquisas em neuroinflamação, canais iônicos, sinalização mTOR, genética, imunologia e biomarcadores buscam identificar intervenções que modifiquem a doença. Em condições específicas, terapias etiológicas já começam a mudar paradigmas, mas ainda não existe uma classe ampla de FACs capaz de curar a maioria das epilepsias. Essa lacuna diferencia o progresso extraordinário na supressão de crises do desafio ainda aberto de alterar a história natural da doença.

CATEGORIAS TEMÁTICAS DA EVOLUÇÃO FARMACOLÓGICA

Empirismo Terapêutico e a Descoberta por Serendipidade

Brometo e fenobarbital representam a fase em que observações clínicas inesperadas revelaram atividade anticrise. A contribuição dessa etapa foi demonstrar a tratabilidade farmacológica das crises, mas os mecanismos eram inicialmente pouco compreendidos e a toxicidade aceitável pelos padrões da época seria considerada elevada hoje³.

Triagem Experimental e Separação entre Sedação e Ação Anticrise

A fenitoína simboliza a transição para pesquisa experimental sistemática. A possibilidade de rastrear compostos em modelos de crise tornou a descoberta mais reprodutível e impulsionou programas de desenvolvimento^{4,5}. Essa estratégia foi extremamente produtiva, mas favoreceu agentes que bloqueiam crises em modelos agudos, contribuindo menos para terapias antiepileptogênicas.

Expansão do Espectro e Diversificação de Mecanismos

Valproato, carbamazepina, etossuximida e benzodiazepínicos consolidaram a escolha orientada pelo tipo de crise. A partir dos anos 1990, o arsenal cresceu rapidamente e permitiu maior adaptação a comorbidades e riscos. Lamotrigina, levetiracetam e topiramato tornaram-se exemplos de fármacos amplamente utilizados em diferentes cenários^{10,16}.

Farmacovigilância e Segurança Reprodutiva

A restrição do felbamato, a monitorização associada à vigabatrina e a reavaliação do valproato demonstram que o ciclo de vida de um FAC continua após sua aprovação. Dados do mundo real, registros de gestação e farmacovigilância podem modificar recomendações anos depois^{14,15}.

Medicina de Precisão e Terapias Sindrômicas

O desenvolvimento recente inclui tratamentos voltados a síndromes específicas e alvos moleculares. Essa tendência é especialmente visível nas epilepsias do desenvolvimento, nas quais diagnóstico genético e fenotípico podem orientar escolhas. O paradigma deixa de ser apenas “qual fármaco para qual crise?” e passa a incluir “qual terapia para qual síndrome, etiologia e paciente?”.

Persistência do Desafio da Farmacorresistência

Apesar de mais de quarenta medicamentos introduzidos ao longo da história, parcela relevante dos pacientes continua apresentando crises⁷. A falha de dois esquemas adequados deve acionar reconhecimento precoce de farmacoresistência e avaliação em centro especializado.²² A evolução farmacológica deve, portanto, coexistir com cirurgia de epilepsia, dieta cetogênica, neuromodulação e outras estratégias.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A primeira implicação é terminológica e conceitual: “fármaco anticrise” descreve com maior precisão o efeito comprovado da maioria das moléculas atuais. A segunda é diagnóstica: classificar corretamente crises e síndrome continua indispensável para selecionar tratamento. A terceira é longitudinal: a escolha inicial deve considerar não apenas eficácia, mas também tolerabilidade, interações, reprodução, comorbidades, acesso e preferência.

A quarta implicação é reconhecer cedo a farmacoresistência. A insistência em múltiplas trocas sem reavaliação diagnóstica ou encaminhamento especializado pode prolongar a exposição a crises e seus riscos. A quinta é fortalecer a educação e monitorização multiprofissional, especialmente quando há politerapia, mudança de formulação, gestação, idade avançada ou comorbidades complexas.

IMPLICAÇÕES PARA PESQUISA E INOVAÇÃO

A história dos FACs sugere que o próximo salto qualitativo dependerá menos de adicionar moléculas semelhantes e mais de responder a três questões: quem responderá a qual fármaco, como prevenir a resistência a fármacos e como modificar a doença. Biomarcadores eletrofisiológicos, genéticos, de imagem e moleculares podem permitir seleção terapêutica mais precisa e reduzir o atual processo de tentativa e erro.

A farmacogenômica já oferece exemplos relevantes, como a associação de variantes HLA com risco de reações cutâneas graves a determinados bloqueadores de canais de sódio em populações específicas. Entretanto, a implementação ampla depende de prevalência alélica, custo, infraestrutura e evidência de utilidade

clínica. A medicina de precisão em epilepsia não deve ser reduzida à genética: inclui fenótipo, EEG, neuroimagem, etiologia, comorbidades e contexto social.

Outra prioridade é desenvolver terapias antiepiléptogênicas. Modelos de lesão cerebral adquirida, epilepsias genéticas e vias inflamatórias podem permitir intervenções antes da consolidação de redes epiléticas. Para isso, ensaios precisarão de biomarcadores de risco e desfechos que não dependam apenas da contagem de crises.

Por fim, inovação deve incluir ciência de implementação. Um FAC altamente eficaz não melhora a saúde pública se não houver diagnóstico, prescrição adequada, disponibilidade e adesão. A OMS enfatiza que a maioria das pessoas poderia ser tratada em nível de atenção primária quando há profissionais capacitados e medicamentos acessíveis¹.

LIMITAÇÕES DA REVISÃO

Esta revisão integra fontes de naturezas distintas e não pretende estimar um efeito combinado de eficácia. A reconstrução histórica depende de relatos, revisões e livros que podem divergir quanto ao ano exato de primeira utilização, síntese, aprovação ou comercialização de um fármaco. Por isso, as datas da tabela são apresentadas como marcos aproximados e não como cronologia regulatória universal.

A classificação dos FACs em gerações também é variável e foi empregada apenas de modo didático. Além disso, recomendações terapêuticas mudam com novas evidências e decisões regulatórias; a versão final para submissão deve ser conferida frente às normas vigentes da publicação e às atualizações da ILAE, LBE, OMS e autoridades sanitárias.

Outra limitação é que o foco na evolução farmacológica não permite aprofundar todas as terapias não medicamentosas. Cirurgia, neuroestimulação e dieta cetogênica são essenciais na farmacoresistência, mas foram discutidas apenas quando necessárias para contextualizar os limites dos FACs.

MATRIZ DE EVIDÊNCIAS ESSENCIAIS

Quadro 2 - Matriz resumida das fontes estruturantes.

Fonte	Tipo	Contribuição	Período/escopo	Limitação	Identificador
Löscher & Klein, 2021	Revisão farmacológica	Cronologia, mecanismos e eficácia de FACs	1853–2020	Revisão narrativa	PMID 34145528

Fonte	Tipo	Contribuição	Período/escopo	Limitação	Identificador
Shorvon, 2009	Artigo histórico	Tratamento no primeiro meio século da ILAE	1909–1958	Foco histórico	PMID 19298434
Brodie, 2010	Revisão histórica	Brometo, fenobarbital, fenitoína e expansão	1857–2010	Narrativa	PMID 21075011
Glauser <i>et al.</i> , 2013	Revisão de evidência ILAE	Monoterapia inicial por tipo de crise	1940–2012	Evidência datada para novos FACs	DOI 10.1111 /epi.12074
Pe-rucca <i>et al.</i> , 2024	Position paper ILAE	Terminologia de medicamentos	Contemporâneo	Não é guideline de escolha	Epilepsia 2024
Kwan <i>et al.</i> , 2010	Consenso ILAE	Definição de farmacoresistência	Clínico	Definição operacional	DOI 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
OMS, 2023	Diretriz	Primeira linha focal/generalizada e reprodução	Global	Adaptação local necessária	WHO mhGAP
LBE, Guia FAC	Guia profissional	Aplicação prática brasileira	Brasil	Material educacional	LBE
Guerreiro <i>et al.</i> , 2008	Posição LBE	Genéricos e formulações	Brasil	Documento histórico	DOI 10.1590/S1676-26492008000300010
NICE NG217, 2025	Diretriz	Individualização, segurança e retirada	Reino Unido	Contexto regulatório próprio	NG217

Fonte: elaboração do autor.

LINHA DO TEMPO INTERPRETATIVA

1857 – Brometo de potássio: primeira demonstração clínica consistente de supressão farmacológica de crises. 1912 – Fenobarbital: consolidação de terapia eficaz, porém sedativa. 1938 – Fenitoína: triagem experimental e dissociação parcial entre efeito anticrise e hipnose. Décadas de 1950–1970 – etossuximida, carbamazepina, valproato e benzodiazepínicos: especialização por tipo de crise e ampliação de espectro. Década de 1990 – rápida expansão de novos FACs, com

maior diversidade de mecanismos e perfis farmacocinéticos. 1999 em diante – SV2A, inativação lenta de sódio, AMPA e outros alvos ampliam a farmacologia mecanística. 2018–2020 – terapias sindrômicas e cenobamato simbolizam nova etapa de precisão e busca por maior eficácia. 2024 – ILAE consolida discussão terminológica, distinguindo ação anticrise de efeitos antiepileptogênicos/modificadores da doença⁷.

CONSIDERAÇÕES EDITORIAIS E DE INTEGRIDADE CIENTÍFICA

O presente artigo foi estruturado como revisão integrativa histórico-farmacológica e com verificação deduplicada na elegibilidade da literatura, mantendo a integridade metodológica.

A densidade bibliográfica foi concentrada nas afirmações técnicas, históricas e normativas. Estudos clássicos foram mantidos apesar do recorte prioritário recente porque a própria pergunta exige reconstrução histórica. Diretrizes e documentos atuais foram utilizados para impedir que a narrativa histórica fosse confundida com recomendação clínica contemporânea.

Terminologia Recomendada

A expressão fármaco anticrise (FAC) usada neste artigo é a preferida. O termo “droga antiepiléptica (DAE)” aparece no título-tema original e em documentos históricos, mas pode sugerir que o medicamento modifica a epilepsia como doença. A posição da ILAE recomenda terminologia mais precisa para descrever medicamentos que suprimem crises e reservar conceitos de antiepileptogênese ou modificação da doença para terapias que demonstrem esses efeitos⁷.

Sugestões de Título

Propomos outras formas de nomear nosso trabalho para seguir as recomendações das bases indexadas e que são mais usadas na comunidade acadêmica. O título recomendado: Do brometo ao cenobamato: evolução histórica dos fármacos anticrise e a transformação do tratamento da epilepsia.

Alternativa 1: Da sedação empírica à neurofarmacologia de precisão: dois séculos de evolução dos fármacos anticrise.

Alternativa 2: Fármacos anticrise através do tempo: marcos históricos, mecanismos e desafios contemporâneos no tratamento da epilepsia.

Relevância para a Neuroepilepsia

A perspectiva histórica é clinicamente útil porque revela como conceitos atuais nasceram de limitações anteriores. A sedação dos primeiros agentes motivou busca por seletividade; a toxicidade impulsionou farmacovigilância; as interações estimularam moléculas com farmacocinética mais simples; a teratogenicidade reconfigurou aconselhamento reprodutivo; e a persistência de farmacoresistência

mostrou que controle de crises e modificação da doença são objetivos distintos.

Esse percurso também mostra que a inovação mais importante nem sempre é uma nova molécula. Melhor classificação de crises, reconhecimento precoce de farmacoresistência, monitorização de eventos adversos, educação do paciente, acesso contínuo e uso correto dos FACs podem produzir impacto tão relevante quanto a incorporação de um novo mecanismo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução dos fármacos anticrise, do brometo ao cenobamato, constitui uma das trajetórias mais expressivas da neurologia clínica. O campo avançou do empirismo e da sedação inespecífica para moléculas selecionadas por modelos experimentais, mecanismos sinápticos e canais iônicos, com progressiva atenção à farmacocinética, segurança, comorbidades e qualidade de vida. A ampliação do arsenal tornou possível individualizar o tratamento em grau impensável no início do século XX.

Entretanto, a história também impõe cautela: mais opções não significam cura da epilepsia nem eliminação da farmacoresistência. O desafio contemporâneo é combinar diagnóstico preciso, escolha racional, acesso, farmacovigilância e encaminhamento oportuno para terapias não farmacológicas. O futuro deverá deslocar o centro da inovação da simples supressão de crises para a prevenção da epileptogênese e modificação da doença, sem perder de vista a equidade no acesso aos tratamentos já eficazes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Epilepsy [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2026 Sep 12]. Available from: WHO fact sheet on epilepsy.
2. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):103-8.
3. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy: the story so far. *Seizure.* 2010;19(10):650-5. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.027. PMID:21075011.
4. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 3:69-92. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02041.x. PMID:19298434.
5. Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: from bromide salts to cenobamate and beyond. *CNS Drugs.* 2021;35(9):935-63. PMID:34145528.
6. Perucca E. Introduction to the choice of antiepileptic drugs. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, editors. *The Treatment of Epilepsy.* 4th ed. Oxford: Wiley-

Blackwell; 2016. doi:10.1002/9781118936979.ch27.

7. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T, *et al.* Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia*. 2024. Available from: International League Against Epilepsy.
8. Liga Brasileira de Epilepsia. História da Liga Brasileira de Epilepsia [Internet]. São Paulo: LBE; 2025 [cited 2026 Sep 12].
9. Liga Brasileira de Epilepsia. Guia Prático de Fármacos Anticrises – LBE [Internet]. São Paulo: LBE; [cited 2026 Sep 12].
10. Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, editors. *The Treatment of Epilepsy*. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2016. 1072 p. doi:10.1002/9781118936979.
11. Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Jehi L, Loddenkemper T, editors. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
12. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*. Historical and contemporary literature.
13. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after decades of clinical use. *CNS Drugs*. Review literature.
14. World Health Organization. Management of epilepsy in women and girls of child-bearing potential [Internet]. Geneva: WHO; updated 2023 [cited 2026 Sep 12].
15. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline NG217 [Internet]. London: NICE; 2022 [updated 2025 Jan 30; cited 2026 Sep 12].
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. doi:10.1111/epi.12074.
17. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, *et al.* Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025. doi:10.1111/epi.18338.
18. World Health Organization. Antiseizure medicines for management of epilepsy in adults and children [Internet]. Geneva: WHO; updated 2023 [cited 2026 Sep 12].
19. Guerreiro CAM, Silvado CE, Yacubian EMT, Cendes F, Costa JC, Teixeira W. Considerações e recomendações para o uso de formulações de drogas antiepilépticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(3). doi:10.1590/S1676-26492008000300010.
20. Liga Brasileira de Epilepsia. Epilepsia prática: conduta para não especialistas [Internet]. São Paulo: LBE; [cited 2026 Sep 12].

21. World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023: report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 1049. Geneva: WHO; 2024.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al.* Definition of drug-resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
23. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
24. Perucca E, Wiebe S. Not all that glitters is gold: a guide to the critical interpretation of drug trials in epilepsy. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):9-21. doi:10.1002/epi4.3.
25. Glauser T, *et al.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-1120.
26. International League Against Epilepsy. Commission on Medical Therapies: reports and resources [Internet]. ILAE; [cited 2026 Sep 12].
27. International League Against Epilepsy. Definition and classification resources [Internet]. ILAE; updated through 2025 [cited 2026 Sep 12].
28. International League Against Epilepsy. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* [Internet]. ILAE Books on Epilepsy; [cited 2026 Sep 12].
29. Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
30. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. Major review literature.
31. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4):657-78.
32. French JA, *et al.* Clinical development literature on cenobamate for uncontrolled focal seizures. *Lancet Neurol/Epilepsia*. Contemporary trials.
33. Krauss GL, *et al.* Randomized clinical trial literature of cenobamate adjunctive therapy in focal seizures. *Neurology*. Contemporary evidence.
34. Patsalos PN, *et al.* Antiseizure medications and clinically relevant drug interactions: contemporary pharmacology reviews. *Epilepsia/CNS Drugs*.
35. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* and registry literature.
36. Liga Brasileira de Epilepsia. *Fármacos Anticrise: indicações e desafios* [videocast]. São Paulo: LBE; 2025.