

## *Campus Realengo*

### Curso de Graduação em Farmácia

TALITA REZENDE LOPES DA  
SILVA NEVES

Anticorpo Monoclonal: Uma nova  
perspectiva para o tratamento da  
epilepsia

Rio de Janeiro

2024

TALITA REZENDE LOPES DA SILVA NEVES

**ANTICORPO MONOCLONAL: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA O  
TRATAMENTO DA EPILPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariana Martins Gomes Pinheiro

Rio de Janeiro  
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Elaborada por Bibliotecária

CIP - Catalogação na Publicação

N511a Neves, Talita Rezende Lopes da Silva  
Anticorpo monoclonal: uma nova perspectiva para o  
tratamento da Epilepsia / Talita Rezende Lopes da Silva Neves -  
Rio de Janeiro, 2024.  
30 f.

Orientação: Mariana Martins Gomes Pinheiro.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado  
em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Rio de Janeiro, 2024.

1. Estado Epiléptico. 2. Epilepsia Refratária. 3. HMGB1. 4.  
antiHMGB1. I. Pinheiro, Mariana Martins Gomes, **orient.** II.  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de  
Janeiro. III. Título.

CDU 615

Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos – CRB-7/6212

TALITA REZENDE LOPES DA SILVA NEVES

**ANTICORPO MONOCLONAL: UMA NOVA PERSPECTIVA PARA O  
TRATAMENTO DA EPILEPSIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do Rio de  
Janeiro, como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em  
Farmácia.

Aprovado em: 20/09/2024.

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente  
 **MARIANA MARTINS GOMES PINHEIRO**  
Data: 26/09/2024 15:52:55-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariana Martins Gomes Pinheiro  
(Orientadora – IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente  
 **ALINE DAMICO DE AZEVEDO**  
Data: 27/09/2024 10:33:47-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Damico de Azevedo  
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Documento assinado digitalmente  
 **MURILO MARINHO CARVALHO LIMA**  
Data: 30/09/2024 14:04:21-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Murilo Marinho de Castro Lima  
(Membro Interno - IFRJ / *Campus* Realengo)

Rio de Janeiro  
2024

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho. Ao longo da graduação tive a oportunidade de aprender com professores incríveis. Precisei lidar com novos desafios de uma segunda graduação e eu não conseguiria passar por todas essas etapas sem a ajuda e o carinho do meu marido Yrving, meu filho Lorenzo, que me deram forças para continuar todas as vezes que pensei em desistir. Minha mãe, e minhas amigas Rúbia, Bia e Isa que estiveram comigo, me incentivando, dizendo sempre que eu conseguiria. Obrigada!

NEVES, Talita Rezende Lopes da Silva. Anticorpo Monoclonal: Uma Nova Perspectiva Para o Tratamento da Epilepsia. 34f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2024.

## RESUMO

O uso de anticorpos monoclonais vem sendo estudado para o tratamento de diversas doenças neurológicas, incluindo a epilepsia, com efeitos colaterais mínimos e resultados positivos no controle de crises convulsivas. A epilepsia é caracterizada por crises epiléticas recorrentes devido a hiperatividade neuronal, afetando globalmente cerca de 50 milhões de pessoas. As crises podem ser focais ou generalizadas, com etiologias diversas, incluindo causas estruturais, genéticas, imunológicas, infecciosas, metabólicas e desconhecidas. O tratamento farmacológico é baseado na utilização de fármacos antiepiléticos que agem sobre a modulação de neurotransmissores específicos como o neurotransmissor GABA e glutamato, cujo mecanismo de ação são semelhantes. Apesar da terapia medicamentosa uma parcela de pacientes apresenta resistência aos medicamentos, mesmo que tenham a etiologia bem definida, impactando negativamente na saúde e no bem-estar. Estudos recentes descrevem o papel de processos inflamatórios neuronais envolvidos na epilepsia com a ação de citocinas pro-inflamatórias e o dano a integridade da barreira hematoencefálica presentes na indução de crises convulsivas. O mecanismo de ação dos fármacos atuais não tem relação direta no controle desses processos inflamatórios, levando à busca por novas alternativas terapêuticas. O anticorpo monoclonal anti-HMGB1 (mAb) é descrito com um potencial terapêutico, reduzindo crises através da ação direta sobre HMGB1 que desempenha um papel pró-inflamatório semelhante a citocina. Anticorpos monoclonais são classificados como imuno proteínas capazes de se ligar especificamente e demonstram ser eficazes na redução da indução pro-inflamatória, trazendo a possibilidade de discussão sobre possíveis direcionamentos da terapia. Desse modo, a compreensão sobre a ação, especificidade e a tecnologia de produção de anticorpos monoclonais possibilita a oportunidade de tratamentos mais bem sucedidos.

**Palavras-chave:** Estado Epilético. Epilepsia Refratária. HMGB1. anti-HMGB1.

NEVES, Talita Rezende Lopes da Silva Neves. Monoclonal Antibody: A New Perspective for the Treatment of Epilepsy. 34f. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2024.

### **ABSTRACT**

The use of monoclonal antibodies has been studied for the treatment of various neurological diseases, including epilepsy, with minimal side effects and positive outcomes in seizure control. Epilepsy is characterized by recurrent epileptic seizures due to neuronal hyperactivity, affecting approximately 50 million people globally. Seizures can be focal or generalized, with diverse etiologies including structural, genetic, immunological, infectious, metabolic, and unknown causes. Pharmacological treatment is based on the use of antiepileptic drugs that act on the modulation of specific neurotransmitters such as GABA and glutamate, whose mechanisms of action are similar. Despite pharmacological therapy, a subset of patients exhibits resistance to medications, even when the etiology is well defined, negatively impacting health and well-being. Recent studies describe the role of inflammatory neuronal processes in epilepsy involving pro-inflammatory cytokines and damage to the blood-brain barrier present in the induction of seizures. The mechanism of action of current drugs does not directly address these inflammatory processes, leading to the search for new therapeutic alternatives. The monoclonal antibody, anti-HMGB1 (mAb), is described with therapeutic potential, reducing seizures through direct action on HMGB1, which plays a pro-inflammatory role similar to that of cytokines. Monoclonal antibodies are classified as immunoproteins capable of specifically binding and have proven effective in reducing pro-inflammatory induction, bringing the possibility of discussing potential therapeutic directions. Therefore, the search for data on the action, specificity, and production technology of monoclonal antibodies provides an opportunity for more successful treatments.

**Key words:** Status Epileptics. Refractory Epilepsy. HMGB1. anti HMGB1.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GABA	Ácido gama-aminobutírico
mAbs	Anticorpos Monoclonais
HMGB1	High Mobility Group Box 1
Ig	Imunoglobulina
ILAE	Liga Internacional Contra a Epilepsia
CDRs	Regiões determinantes de complementaridade
BBB	Barreira hematoencefálica
SE	<i>status epilepticus</i>
PBS	tampão fosfato-salino ( <i>phosphate buffered saline</i> )
EEG	Eletroencefalograma

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de classificação de epilepsias pela ILAE .....	10
Figura 2 - Número de internações por epilepsia no Brasil de 2015 a 2019 de acordo com os atendimentos por regiões .....	16
Figura 3 - Geração dos anticorpos monoclonais. Células do baço de um camundongo imunizado com um antígeno conhecido ou uma mistura de antígenos são fundidas com uma linhagem de célula de mieloma .....	20
Figura 4 - Diferenças estruturais e de nomenclatura das mAbs .....	22

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Fármacos Antiepiléticos – características notáveis .....	18
Tabela 2 - Ranking dos 10 anticorpos mais vendidos nos Estados Unidos .....	23

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1 OBJETIVOS .....	14
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	14
1.2 METODOLOGIA.....	14
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b> .....	15
2.1 EPILEPSIA .....	15
2.2 FARMACOTERAPÊUTICA DA EPILEPSIA .....	16
2.3 TERAPIAS ALTERNATIVAS.....	18
2.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA.....	19
2.5 ANTICORPOS MONOCLONAIS NA EPILEPSIA.....	23
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	27
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma patologia neurológica caracterizada pela hiperexcitabilidade neuronal que geram excessivas descargas elétricas cerebrais. Por muito tempo, devido à falta de conhecimento, a epilepsia era relacionada a possessões espirituais e falsas crenças místicas. No século XIX, através do avanço da neurofisiologia, estudos da base anatômica e fisiologia das funções cerebrais, a epilepsia começou de fato a ser reconhecida como uma patologia de origem cerebral, sendo possível iniciar a busca por tratamentos e elucidar os possíveis mecanismos que desencadeiam o quadro epilético (COSTA *et al.*, 2020; SILVA, 2023).

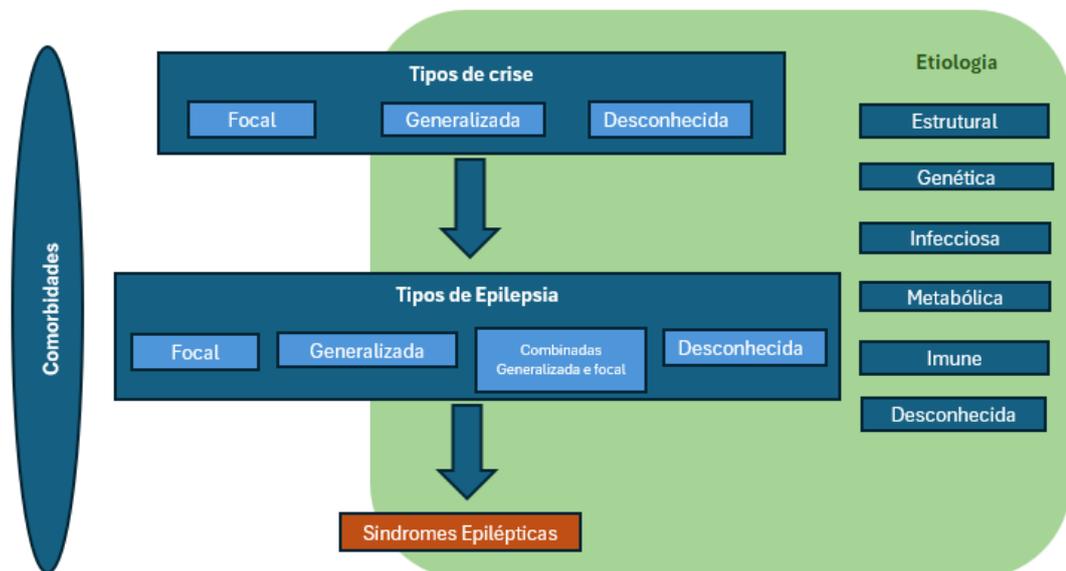
A palavra "epilepsia" tem sua origem grega derivada de "*epi*" (de cima) e "*lepsin*" (abater), significando "algo que vem de cima e abate as pessoas". Foram encontrados em antigos registros relatos sobre epilepsia. Um dos mais antigo e detalhado provavelmente foi gravado em uma pedra em acadiano na antiga Mesopotâmia, entre 1067 e 1046 a.C. O documento, chamado *Sakikku*, descreve o que seria uma suposta possessão demoníaca associada aos deuses da Lua. A descrição sugere, pelas suas características, que se tratava de uma crise epilética (SILVA e FILHO, 2014).

É uma condição especialmente prevalente na infância, afeta até 10% das crianças, e é considerada um importante problema de saúde pública devido às suas implicações sociais e econômicas. A etiologia é variável, o que acarreta diversas consequências para o indivíduo, incluindo predisposição a acidentes, efeitos colaterais de tratamentos medicamentosos e cirúrgicos, maior probabilidade de internação hospitalar. Além disso, o paciente convive constantemente com estigmas sociais, podendo ocasionar problemas psicossociais. O avanço do conhecimento sobre a patologia tem demonstrado que a epilepsia é constituída de diversas formas clínicas exigindo uma terapêutica específica para a demanda de cada paciente (TRIPODI *et al.*, 2020).

Os sintomas da epilepsia variam conforme o lobo cerebral em que a crise se inicia e se propaga. As crises epiléticas podem ser classificadas como generalizadas ou focais, também denominadas parciais (Figura 1). Crises generalizadas originam-se em um ponto da rede neural e rapidamente recrutam outras redes bilaterais. Elas se dividem em motoras (tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclônico-

tônico-clônicas, mioclônico-atônicas, atônicas, espasmos epilépticos) e não motoras (como as crises de ausência, que incluem típicas, atípicas, mioclônicas e com mioclonias palpebrais). As crises focais começam em uma área específica do cérebro, e suas manifestações variam conforme a localização e a propagação da descarga epileptogênica. São subdivididas com base na alteração do nível de consciência (se o paciente percebe os eventos) e no tipo de manifestação (motoras e não motoras). As crises focais motoras incluem automatismos, crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, hipercinéticas, mioclônicas e tônicas. As não motoras incluem crises autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais. As crises focais podem evoluir para uma crise tônico-clônica generalizada, chamada de crise focal com evolução para crise tônico-clônica bilateral que afeta todo o cérebro sendo a mais reconhecida devido a sintomas evidentes, como contrações musculares involuntárias e intensas, dificuldade em engolir saliva, mordedura da língua e perda do controle dos esfíncteres (Ministério da Saúde, 2018).

Figura 1. Esquema de classificação de epilepsias pela ILAE.



Fonte: ILAE (2017).

Ainda existem duas principais classificações para as crises focais: simples e complexa. Na crise focal simples, o indivíduo experimenta sensações como formigamento, desconforto abdominal e contrações de um braço ou perna, sem perda

de consciência. Já a crise focal complexa é caracterizada por confusão mental e comportamentos automatizados, como mastigação sem motivo aparente (BARBOSA *et al.*, 2022).

Muito se confunde epilepsia com a convulsão que pode ser um sintoma associado à epilepsia. Por isso, é comum uma avaliação para suspeita de epilepsia após episódios de contrações musculares abruptas e/ou perda súbita de consciência. Contudo, é importante notar que nem todos os episódios paroxísticos são crises epiléticas, e nem toda crise convulsiva indica a presença de epilepsia. Atualmente, sabe-se que a epilepsia é um distúrbio neurológico crônico caracterizado por crises epiléticas recorrentes, sem a identificação imediata de fatores causais como febre, distúrbios hidroeletrólíticos, intoxicações, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, meningite ou anoxia. Nesses casos, o paciente pode apresentar uma crise epilética reativa, o que não implica que tenha ou desenvolverá epilepsia (TelessaúdeRS, 2016).

Existem duas principais condições que podem desencadear a atividade epilética: o bloqueio das vias inibitórias ou a ativação das vias excitatórias voltagem dependente. O desequilíbrio entre as condutâncias excitatórias e inibitórias pode levar à ocorrência de convulsões em tecidos cerebrais. No entanto, o desafio é entender o mecanismo da epileptogênese, ou seja, o processo que aumenta a probabilidade de ocorrência de crises espontâneas (LEITE *et al.*, 2017).

O tratamento da epilepsia tem como objetivo minimizar e/ou eliminar a ocorrência das crises epiléticas ocasionando o mínimo de efeitos adversos possíveis. A administração de fármacos antiepilético tem como objetivo agir de forma eficaz nos processos específicos de geração e propagação das crises do paciente. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepiléticos incluem o bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), bloqueio dos canais de cálcio e a ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. A decisão de iniciar um tratamento antiepilético é fundamentada em três critérios principais: o risco de recorrência de crises, as consequências que a continuidade das crises pode ter para o paciente e a eficácia e os efeitos adversos do medicamento selecionado para o tratamento. O risco de recorrência das crises varia conforme o tipo de crise e a síndrome epilética do paciente (Ministério da Saúde, 2018).

Cerca de 30% dos indivíduos com diagnóstico de epilepsia, não obtêm o controle adequado das crises com a terapia farmacológica disponível, mesmo aqueles

com a etiologia bem estabelecida, apresentando epilepsia refratária. Isso decorre do fato que os fármacos antiepiléticos apresentam mecanismos de ação semelhantes, agindo sobre a modulação de canais iônicos dependente de voltagem, sobre a inibição do neurotransmissor GABA e diminuição da excitação do neurotransmissor glutamato (COSTA *et al.*, 2020).

A escolha do fármaco antiepilético considera fatores adicionais como a eficácia, facilidade de uso, tolerabilidade individual e efeitos adversos, especialmente em grupos vulneráveis como os idosos e crianças. Estudos indicam que a não adesão ao tratamento pode superar 90% dos pacientes. Fatores como situação socioeconômica, efeitos adversos, sexo e idade contribuem para essa alta variação, destacando a importância desses elementos na adesão ao tratamento (Ministério da Saúde, 2018).

Estudos mais recentes apontam que os processos inflamatórios no tecido cerebral estão relacionados com a epilepsia. O papel da inflamação na fisiopatologia é ainda hipotético. No entanto, o processo inflamatório pode influenciar tanto o início de uma crise quanto a manutenção de um processo epileptogênico. Existem evidências concretas que indicam uma relação entre crises epiléticas e processos inflamatórios, como uma boa resposta clínica ao uso de fármacos anti-inflamatórios como terapia adjuvante em casos de epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, presença de marcadores inflamatórios em tecidos cerebrais de pacientes, associação de respostas imunes anormais com convulsões e o fato de que febre e infecções comuns podem desencadear crises epiléticas (Guzzo *et al.*, 2020).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) têm sido utilizados no tratamento de diversos tipos de neoplasias, doenças infecciosas e autoimunes. O principal benefício do uso desses anticorpos é a sua rapidez e especificidade no combate às doenças. Um grupo de proteínas nucleares não-histônicas, conhecidas como grupo de proteínas de alta mobilidade (HMG - High Mobility Group), está relacionado à resposta inflamatória e atua na defesa do organismo, sendo ativadas em resposta a agressões por agentes infecciosos ou lesões teciduais. Dentre essas proteínas, a proteína do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1 - High Mobility Group Box 1) é a mais abundante e a que possui o maior número de estudos (Nishibori *et al.*, 2019).

A proteína do tipo HMGB1 desempenha um papel pró-inflamatório semelhante a citocina e contribui significativamente para a geração de crises convulsivas. O potencial terapêutico do anticorpo monoclonal anti-HMGB1 na epilepsia têm sido alvo

de estudos com testes em animais, a partir da inibição de HMGB1 e consequente inibição da crise convulsiva. Indicativos promissores dos estudos mostram um efeito terapêutico positivo a longo prazo e efeitos colaterais mínimos (GERVAIS, 2022).

Neste contexto e por entender que a epilepsia é uma doença neurológica de múltiplas etiologias e que pode apresentar resistência medicamentosa, este trabalho bibliográfico contribui para descrever o potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais no controle de crises convulsivas em pacientes com epilepsia, por apresentar bons resultados no controle das crises epiléticas.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais como nova abordagem terapêutica na epilepsia através de uma revisão bibliográfica, destacando sua eficácia no controle das crises epiléticas.

### 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Ressaltar o avanço da terapia com anticorpos monoclonais na terapêutica de patologias neurológicas, com ênfase na epilepsia e controle das crises epiléticas;
- Comparar os aspectos clínicos e farmacoterapêuticos dos principais fármacos antiepiléticos com o tratamento com os anticorpos monoclonais.

## 1.2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura científica com o objetivo de analisar a importância da pesquisa clínica no desenvolvimento de fármacos utilizando anticorpos monoclonais para o tratamento da epilepsia.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre setembro de 2023 e agosto de 2024 nas seguintes bases de dados científicas: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed e Google Acadêmico, sendo utilizados os seguintes descritores: anticorpo monoclonal, epilepsia, epilepsia refratária, assim como seus correspondentes em inglês. As palavras-chaves foram pesquisadas de forma isolada e em diferentes combinações. Como critérios de inclusão dos artigos selecionados, foram considerados os artigos científicos dos últimos 10 anos, de idiomas em português e inglês e relacionados com os objetivos deste trabalho e que apresentaram resultados relevantes.

A partir de uma leitura exploratória com base no título e no resumo, foram selecionados os artigos de interesse segundo os critérios de inclusão. Após leitura seletiva, os artigos selecionados foram organizados em uma tabela de Excel de acordo com a terapia utilizando anticorpo monoclonal como foco do estudo clínico. Os resultados encontrados foram analisados para inclusão no desenvolvimento deste trabalho.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 EPILEPSIA

As causas da epilepsia podem ser resultado de uma interação entre diversos fatores genéticos, estruturais, metabólicos e adquiridos. Em relação aos fatores metabólicos alguns desequilíbrios nos níveis de eletrólitos como sódio, cálcio e potássio, bem como disfunções no metabolismo de importantes neurotransmissores, como GABA e glutamato podem afetar a excitabilidade natural neuronal e aumentar a probabilidade dos episódios de crises epiléticas. A predisposição genética é apontada como uma das principais causas, com estudos identificando vários genes relacionados à suscetibilidade à epilepsia, incluindo aqueles que afetam canais iônicos neuronais, receptores de neurotransmissores e proteínas reguladoras da excitabilidade neuronal. Algumas anomalias estruturais no sistema nervoso central também desempenham um papel significativo nas causas da epilepsia (VIANNA *et al.*, 2023).

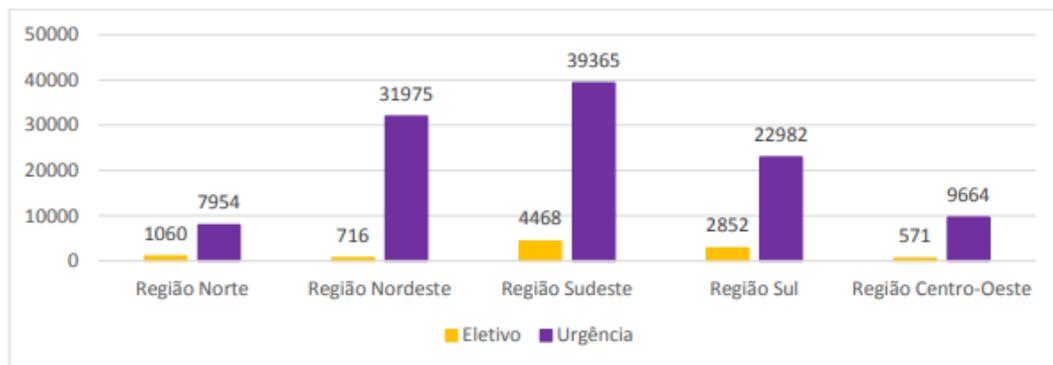
Além da predisposição genética, fatores estruturais do sistema nervoso central também podem desempenhar um papel importante nas etiologias das epilepsias como as malformações cerebrais, displasias neuronais e lesões cerebrais adquiridas durante o desenvolvimento fetal, o parto ou a infância que podem aumentar a susceptibilidade à epilepsia, interferindo na maturação e na fisiologia funcional das redes neurais. Lesões cerebrais traumáticas, como traumatismo craniano, acidente vascular cerebral e tumores cerebrais. Meningite e encefalite, são exemplos de infecções neurológicas que podem desencadear o surgimento da patologia, além de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a esclerose lateral amiotrófica. É importante destacar que em muitos casos as etiologias podem ter causas desconhecidas, sendo classificadas como idiopáticas (VIANNA *et al.*, 2023).

A probabilidade de um indivíduo ser acometido pela epilepsia ao longo da vida é de 3%. Estima-se que a prevalência mundial esteja em torno de 0,5% a 1% e a incidência varia de acordo com a idade, sexo, tipo de síndrome epilética e condições socioeconômicas, sendo a maior prevalência nos países em desenvolvimento quando comparada aos países desenvolvidos. A predominância da epilepsia em países desenvolvidos é na infância, nos países em desenvolvimento está relacionada a causas infecciosas e traumatismos cranioencefálicos. No Brasil, a epilepsia é uma das principais causas de emergências neurológicas pediátricas. Alguns autores

descrevem uma prevalência da doença de 11,9 para mil habitantes na grande São Paulo. E em algumas cidades no Sul do país, chegando à prevalência de 5,4 para mil habitantes. Destacando a maior prevalência em classes sociais menos favorecidas e em idosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; COSTA *et al.*, 2020).

Os dados obtidos pelo sistema de informações hospitalares do SUS do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) aponta que no período de 2015 a 2019, o número de internações por epilepsia foi predominante na região Sul do país, menor número de internações na região Norte e aumento exponencial nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, conforme observado na figura abaixo (Figura 2) (TRIPODI *et al.*, 2020).

Figura 2 – Número de internações por epilepsia no Brasil de 2015 a 2019 de acordo com os atendimentos por regiões.



Fonte: TRIPODI e colaboradores (2020).

## 2.2 FARMACOTERAPÊUTICA DA EPILEPSIA

Os medicamentos antiepilépticos são administrados com intuito de prevenir crises epilépticas, com reduzidos efeitos adversos indesejáveis. De forma geral as epilepsias que iniciam na infância têm uma evolução favorável em resposta ao tratamento farmacológico, podendo se considerar a retirada na adolescência. A escolha do fármaco leva em consideração sua eficiência, bem como efeitos adversos, principalmente para grupos especiais de pacientes como crianças, gestantes, idosos e mulheres em idade reprodutiva. Em alguns casos, a escolha do fármaco em um primeiro momento pode não ser assertiva, sendo necessário realizar o manejo terapêutico, na tentativa de manter a monoterapia, mantendo a eficácia com menor efeito adverso possível. Nos casos de ausência de resposta com a monoterapia,

considera-se a associação de dois fármacos antiepiléticos respeitando-se a dose máxima permitida. Caso não haja controle efetivo das crises epiléticas com dois fármacos, as chances de sucesso terapêutico medicamentoso são inferiores a 10%, sendo caracterizado como epilepsia refratária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A maioria dos medicamentos antiepiléticos possui mecanismos de ação neuro farmacológicos específicos, mas conhecer a classe a que um fármaco pertence pode facilitar a combinação racional na terapia farmacológica. Entre as principais classes de antiepiléticos utilizados, alguns agem nos canais de sódio voltagem-dependentes para limitar a propagação da instabilidade neuronal, através da inibição rápida da descarga elétrica. Esses medicamentos são utilizados no tratamento de convulsões generalizadas e focais e incluem a carbamazepina, a lamotrigina e a fenitoína (GREENE, 2012).

Outros medicamentos atuam facilitando a transmissão inibitória mediada pelo GABA, o que estabiliza a membrana neuronal. Esses fármacos, que têm também propriedades sedativas do sistema nervoso central, incluem o fenobarbital e os benzodiazepínicos. A vigabatrina, por sua vez, inibe de forma irreversível o catabolismo do GABA. Embora o valproato também iniba as enzimas responsáveis pelo catabolismo do GABA como a GABA-aminotransferase e a succinato semi-aldeído desidrogenase, ele possui outras ações que contribuem para seu amplo espectro de atividade. Além disso, medicamentos utilizados para convulsões de ausência, como a etossuximida, bloqueiam os canais de cálcio (GREENE, 2012; YACUBIAN, 2014).

Os agentes antiepiléticos disponíveis para o tratamento da epilepsia são escolhidos com base em grupos de pacientes, faixa etária e região anatômica de origem da crise. Crianças com epilepsia focal utilizam inicialmente carbamazepina, enquanto idosos com a mesma condição fazem uso de lamotrigina e carbamazepina. Para adultos com epilepsia focal, a carbamazepina, a fenitoína e o ácido valproico são mais eficazes (Ministério da Saúde, 2019).

Tabela 1 – Fármacos Antiepiléticos – características notáveis.

Fármaco	Modo ou sítio de ação	Farmacocinética	Efeitos colaterais
Benzodiazepínico	GABA	Rápida penetração/ação no SNC	Tolerância, sedação
Carbamazepina	Na	Potente autoindutor; Muitos metabólitos ativos	Sedação, hiponatremia (secreção inapropriada de ADH) neutropenia
Etossuximida	Ca	Clearance hepático	GI, alterações do humor
Lamotrigina	Na	Metabolismo induzível; meia vida longa; baixa ligação as proteínas plasmáticas	Reações cutâneas
Fenobarbital	GABA	Metabólitos ativos, indução enzimática	Depressão do SNC
Fenitoína	Na	Absorção variável, alta ligação as proteínas plasmáticas, cinética de saturação, indução enzimática	Sedação, ataxia; teratogênica
Vigabatrina	GABA	Clearance renal	Defeitos do campo visual, efeitos psicomiméticos
Valproato	GABA	Inibidor enzimático	Hepatotoxicidade (raro, defeitos do tubo neural)

SNC: sistema nervoso central; GI: gastrointestinais.

Fonte: adaptado de GREENE (2012).

### 2.3 TERAPIAS ALTERNATIVAS

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento da epilepsia, cerca de 30% dos pacientes diagnosticados não obtém o efetivo controle das crises epiléticas, ocasionando prejuízos sociais, cognitivos e/ou psicológicos a esses indivíduos. A dieta cetogênica tem se destacado como uma alternativa terapêutica eficaz nesses casos em especial para pacientes não candidatos à cirurgia (COSTA *et al.*, 2020; SIEBEL, 2022).

A dieta cetogênica é rica em gorduras e deficiente em carboidratos e proteínas, sendo uma opção bem estabelecida e eficaz para o controle das crises em crianças e adultos com epilepsia de difícil controle. Seu uso requer um controle rigoroso e individualizado, sendo implementado de forma multidisciplinar sob supervisão médica e nutricional (COSTA *et al.*, 2020; SIEBEL, 2022).

Algumas pesquisas a partir de produtos naturais, como os polifenóis curcumina e resveratrol tem sido relatada como benéficas por sua capacidade em diminuir a ocorrência e a intensidade de crises epiléticas. Porém, estas apresentam um potencial farmacológico limitado, com baixa biodisponibilidade e baixa capacidade de

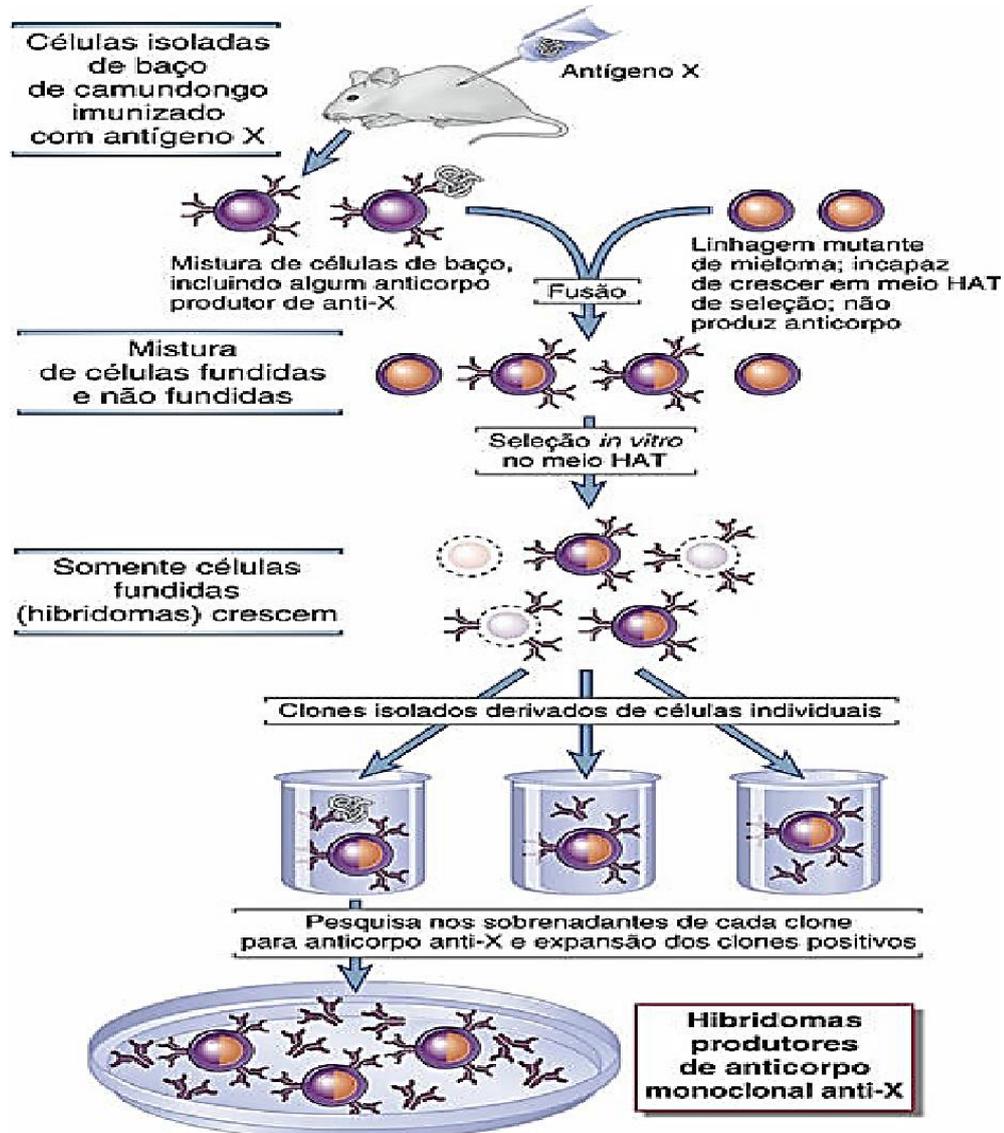
atingir o sistema nervoso central. Alguns pacientes apresentam ausência de resposta adequada a todos os fármacos disponíveis para o tratamento da epilepsia, a chamada epilepsia refratária (FRENCH *et al.*, 2021; SIEBEL, 2022).

Os mecanismos de resistência ainda não são bem claros, o diagnóstico deve permitir a identificação de pacientes com crises refratárias após um período médio de dois a quatro anos (ou pelo menos dois) de tentativas racionais de tratamento. Definida a impossibilidade da terapia medicamentosa, o paciente deve ser encaminhado a um centro especializado de avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsias refratárias. Um significativo número de pacientes tem suas crises satisfatoriamente controladas após procedimentos cirúrgicos adequadamente indicados, enquanto uma outra parcela de pacientes não apresenta o mesmo êxito no controle das crises epilépticas após o procedimento cirúrgico. A partir disso, se faz necessário a busca por alternativas terapêuticas, conhecimento sobre as particularidades da doença e definição da melhor intervenção, com diferentes mecanismos de ação, para o tratamento da epilepsia (YACUBIAN *et al.*, 2014).

#### 2.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

Anticorpos monoclonais (mAbs) são imunoproteínas com capacidade de reconhecer e se ligar especificamente a antígenos. A descoberta de anticorpos monoclonais trouxe a possibilidade da produção desses anticorpos com uma especificidade desejada, favorecendo uma ampla utilização na clínica terapêutica de inúmeras doenças. Em 1975, quando as pesquisas iniciais foram descritas por Georges J. F. Kohler e César Milstein foram observados avanços científicos através do método de fusão das células B de um animal humanizado com uma linhagem celular de um tumor de mieloma múltiplo. Após a fusão das células houve o crescimento de células, chamadas hibridomas, responsáveis pela produção de somente uma imunoglobulina (Ig) cada (Figura 3) (ABBAS, 2015).

Figura 3 – Geração dos anticorpos monoclonais. Células do baço de um camundongo imunizado com um antígeno conhecido ou uma mistura de antígenos são fundidas com uma linhagem de célula de mieloma.



HAT: meio em hipoxantina, aminopterina e timidina.

Fonte: ABBAS, 2015.

Os anticorpos monoclonais se destacam por sua alta especificidade e afinidade em relação ao antígeno, permitindo uma detecção precisa de antígenos específicos e superando as limitações dos anticorpos policlonais, que apresentam reatividade cruzada e menor especificidade. A criação de hibridomas representou um marco na área da imunquímica, sendo um processo complexo, mas com extremo potencial. A maior contribuição dessa tecnologia foi proporcionar uma melhor compreensão dos

processos imunes e possibilitar a manipulação de anticorpos em laboratório. O avanço da biologia molecular permitiu a síntese de anticorpos monoclonais tornando-se viável a análise detalhada das respostas do sistema imunológico a antígenos específicos, facilitando a compreensão de como os animais produzem anticorpos com alta afinidade (ABBAS, 2015).

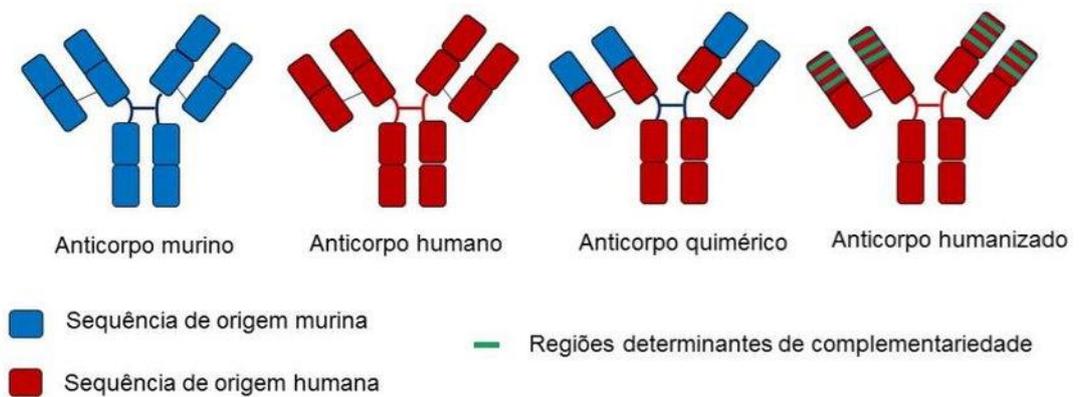
A imunoterapia é efetiva quando o antígeno é bem conhecido e existem anticorpos que podem atuar diretamente sobre ele, seja por meio de efeitos citotóxicos, bloqueio de vias de sinalização, efeitos adjuvantes ou neutralizantes. Além disso, vale ressaltar que há diversas tecnologias para a produção desses anticorpos, o que faz com que as moléculas terapêuticas possam variar em termos de imunogenicidade, ou seja, na forma como são reconhecidas pelo sistema imunológico do paciente (VIDAL *et al.*, 2018).

Todavia, foram observadas algumas limitações dos anticorpos monoclonais para a terapia, visto que a produção era mais facilmente induzida com a imunização de camundongos, porém pacientes tratados com anticorpos murinos apresentaram ampla reação imunogênica, a porção murina ainda se encontrava em concentrações suficientes capazes de gerar reação imunogênica no organismo hospedeiro, produzindo anticorpos contra a imunoglobulina (Ig) de camundongo, conhecido como HAMA (anticorpos humanos anti-anticorpos de camundongos), responsáveis pelo bloqueio ou eliminação do anticorpo monoclonal injetado. Ao tentar minimizar a resposta imune do hospedeiro propôs-se a humanização de anticorpos através da substituição das regiões determinantes de complementaridade (CDRs) murinas nas cadeias variáveis de anticorpos por CDRs humanas, mantendo a estrutura geral da molécula o mais próxima possível da de um anticorpo humano. Esse processo resulta em anticorpos que preservam a afinidade e especificidade originais para o antígeno alvo, com uma quantidade mínima de componentes murinos (ABBAS, 2015).

A terapia oncológica é uma das maiores empregabilidades clínicas dos anticorpos monoclonais, por agirem como agentes antitumorais como linfomas, mielomas, melanomas, glioblastomas, neuroblastomas, sarcomas, câncer de colorretal, pulmonar, de mama, ovário e de cabeça e pescoço. Estruturalmente, os anticorpos monoclonais podem ser classificados em quatro categorias: murinos, humanos, quiméricos, e humanizados, conforme figura. Os três últimos tipos resultam de modificações nas técnicas de desenvolvimento com o objetivo de aumentar a semelhança com os anticorpos humanos e, assim, diminuir a incidência de efeitos

adversos associados aos anticorpos totalmente murinos. Além disso, alguns mAb são conjugados a medicamentos (ADC – Anticorpos Conjugados a Drogas) ou marcados com radioisótopos, desempenhando um papel crucial tanto no diagnóstico quanto na terapia, e facilitando a entrega de agentes citotóxicos diretamente às células tumorais (LU *et al.*, 2020; MENEZES e col., 2024).

Figura 4. Diferenças estruturais e de nomenclatura dos mAbs.



Fonte: SOUZA (2021).

Os investimentos em anticorpos monoclonais (mAbs) vem crescendo significativamente, com o número de estudos clínicos significativo. Em 2012, as vendas de produtos biológicos nos Estados Unidos alcançaram 63 bilhões de dólares, representando um aumento de 18,2% em relação ao ano anterior e de 36,8% desde 2008. Nesse mercado, os mAbs foram a classe de produtos mais vendida, gerando 24,6 bilhões de dólares, com a empresa farmacêutica pioneira Roche liderando a produção com 11 anticorpos monoclonais. O crescimento foi especialmente impulsionado pelas vendas no setor oncológico, de acordo com a tabela 2 observamos o ranking dos 10 anticorpos mais vendidos nos Estados Unidos, sendo grande parte deles antineoplásicos. A crescente aceitação desses produtos não se limita apenas aos Estados Unidos. No Brasil, os medicamentos biológicos também são parte das aquisições feitas pelo Ministério da Saúde, em decorrência do aumento na utilização desses medicamentos como tratamento de primeira escolha e ao alto custo associado a essa classe terapêutica. Fazendo-se necessária a busca por incentivo à concorrência e estratégias de redução de preços (VIDAL *et al.*, 2018).

Tabela 2 - Ranking dos 10 anticorpos mais vendidos nos Estados Unidos.

Posição no ranque	Anticorpo	Classe terapêutica
1°	Adalimumab	Imunossupressor
2°	Nivolumab	Antineoplásico
3°	Pembrolizumab	Antineoplásico
4°	Trastuzumab	Antineoplásico
5°	Bevacizumab	Antineoplásico
6°	Rituximab	Antineoplásico
7°	Infliximab	Imunossupressor
8°	Ustekinuma	Imunossupressor
9°	Eculizumab	Imunossupressor
10°	Omalizumab	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas

Fonte: Lu e colaboradores (2020).

## 2.5 ANTICORPOS MONOCLONAIS NA EPILEPSIA

Processos inflamatórios no tecido cerebral foram descritos na epilepsia humana de várias etiologias e em modelos experimentais de convulsões. As evidências indicam que a inflamação pode ter um papel crucial no desenvolvimento da epilepsia (Fu *et al.*, 2017). A maioria dos medicamentos antiepiléticos atualmente disponíveis atuam como ativadores ou inibidores dos canais iônicos na membrana celular de neurônios excitáveis. A utilização de anticorpos monoclonais pode oferecer uma alternativa adicional para o tratamento da epilepsia com foco nos processos neuro-inflamatórios (Zhao *et al.*, 2019).

Os estudos científicos relacionados ao processo neuro-inflamatório na epilepsia, evidenciaram inicialmente a proteína do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1) descrita como uma proteína não histona associada ao DNA, sendo responsável por desempenhar funções como regulação da atividade transcricional, manutenção da estrutura da cromatina e reparo do DNA. Posteriormente, descobriu-se que, quando a HMGB1 é liberada para o espaço extracelular a partir do citosol, age de forma pró-inflamatória, similar às citocinas. Foi observado que a HMGB1, ao se ligar ao receptor *toll-like 4* (TLR-4) ou ao receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), pode ativar de forma rápida vias de sinalização pró-inflamatórias, comprometer a integridade da barreira hematoencefálica e intensificar a gravidade das convulsões. Modelos experimentais em cobaias e em humanos tem indicado níveis

elevados de HMGB1 no sangue e no líquido cefalorraquidiano correlacionados a desfechos terapêuticos negativos em diversas doenças neurológicas, incluindo lesões cerebrais traumáticas e epilepsia. É importante destacar que a HMGB1 pode desempenhar um papel na regulação da expressão de glicoproteína-P durante a crise epiléptica, sendo associada à mecanismos de resistência medicamentosa (Nishibori *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2019).

A epilepsia é comumente associada à desintegração da barreira hematoencefálica, mudanças na resposta imunológica periférica e reorganização das redes neuronais. No modelo experimental de epilepsia induzida por pilocarpina (dose 300mg/kg) em camundongos que simula o *status epilepticus* (SE), uma emergência neurológica caracterizada por convulsões contínuas com duração superior a 5 minutos ou por convulsões recorrentes e próximas sem recuperação completa entre cada episódio, Ful e colaboradores (2017) evidenciaram no cérebro das cobaias um significativo extravasamento de corante azul de Evans pré-administrado por via intravenosa, especialmente nas regiões do tálamo e do hipotálamo. No estudo foi avaliado os efeitos do anticorpo monoclonal anti-HMGB1 na integridade da barreira hematoencefálica (BBB) de camundongos fêmeas (18-23 g) em um estado epiléptico agudo. Os animais foram pré-tratados com brometo de metil-escopolamina (1mg/kg), seguido por pilocarpina (350 mg/kg ou 300 mg/kg). O brometo de metil-escopolamina minimiza os efeitos colaterais colinérgicos da pilocarpina assegurando que os resultados reflitam a indução de epilepsia e não efeitos indesejados. O anticorpo monoclonal anti-HMGB1 (classe imunoglobulina G) foi administrado por via intravenosa na dose de 1 mg/kg, assim como o anticorpo monoclonal IgG no grupo experimental controle (anti-hemocianina de caracol), ou tampão fosfato-salino (PBS), também por via intravenosa, 1 minuto após a ocorrência da primeira crise no estágio 5, escala utilizada para quantificar a severidade das convulsões após o início da epilepsia (Fu *et al.*, 2017; BARCO e LINARTEVICH, 2021).

Os pesquisadores observaram que os animais pré-tratados com o anticorpo monoclonal anti-HMGB1 apresentaram uma redução da concentração de azul de Evans durante o *status epilepticus* agudo induzido por pilocarpina em relação ao grupo controle tratado com IgG, que não mostrou redução no vazamento da BBB. A análise revelou que a concentração de azul de Evans era maior nos grupos que receberam PBS e controle com IgG em comparação com o grupo placebo e o grupo tratado com anti-HMGB1. A administração de HMGB1 recombinante humano após pilocarpina

aumentou o extravasamento de azul Evans de forma dependente da dose, indicando que o HMGB1 promove a ruptura da BBB em um estado epiléptico. A evidência de que um anticorpo específico contra HMGB1 foi capaz de inibir significativamente a ruptura da BBB sugere que o HMGB1 desempenha um papel significativo na degradação desta barreira. O tratamento intravenoso com anticorpo monoclonal anti-HMGB1 demonstrou efeitos benéficos na barreira hematoencefálica (BBB) e no processo inflamatório durante a fase aguda do *status epilepticus* induzido por pilocarpina. Esses efeitos contribuíram para a diminuição da frequência das crises, sugerindo que a terapia com anti-HMGB1 pode representar uma nova abordagem para controlar a epileptogênese (Fu *et al.*, 2017).

Os protocolos atuais para o tratamento do *status epilepticus* (SE) recomendam uma abordagem rápida. Cinco minutos indicam o tempo para iniciar o tratamento de emergência de SE, o tratamento precoce envolve principalmente a administração de benzodiazepínicos, sendo os mais frequentemente utilizados o diazepam, lorazepam e midazolam. A falha ao tratar dentro desse intervalo pode levar a graves consequências a longo prazo, como perda neuronal, gliose, disfunção cognitiva, epileptogênese e até morte (Zhao *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2020).

Alguns casos de *status epilepticus* são refratários aos benzodiazepínicos, como o diazepam. Um estudo conduzido por Zhao e colaboradores (2019) utilizando um modelo de SE refratário induzido por ácido kainico (KA) em camundongos, mostrou que o HMGB1 é rapidamente expresso e translocado do núcleo para o citoplasma durante o período de SE refratário. O HMGB1 exógeno induziu diretamente o SE refratário ao diazepam, enquanto a neutralização do HMGB1 com o anticorpo monoclonal anti-HMGB1 reverteu significativamente o SE refratário ao diazepam, com eficácia em uma ampla janela de tempo. A resposta terapêutica ao anticorpo monoclonal anti-HMGB1 foi associada aos níveis plasmáticos de HMGB1 (Zhao *et al.*, 2019).

No estudo, o anticorpo anti-HMGB1 e diazepam (10 mg/kg) foram administrados por injeção intraperitoneal, enquanto o HMGB1 dissulfídico (1 ou 3 µg) foi injetado no hipocampo 15 minutos antes da infusão de KA. O monitoramento pelo EEG começou 10 minutos antes da infusão de KA para registrar a linha de base. No início, após a infusão de KA, foram observadas mudanças no EEG, começando com crises discretas e progredindo para crises contínuas. O SE foi detectado entre 0 e 20 minutos após a infusão com descargas ictais contínuas com alta amplitude e

frequência superiores a 3 Hz. O SE foi mantido por 10, 40, 90 e 180 minutos antes da administração de tratamento com solução tampão, diazepam ou anticorpo anti-HMGB1. Após o tratamento, o EEG foi monitorado por pelo menos 3 horas, e o SE foi considerado terminado quando a atividade do EEG retornou à linha de base ou mostrou picos irregulares de baixa frequência sem novas crises. Assim, os resultados sugerem que o HMGB1 pode ser um promissor alvo terapêutico e um biomarcador terapêutico preditivo no SE refratário ao diazepam (Zhao *et al.*, 2019).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos atuais sobre processos inflamatórios no tecido cerebral têm demonstrado de forma consolidada o papel crucial da inflamação no desenvolvimento da epilepsia. Esta condição neurológica está frequentemente associada à desintegração da barreira hematoencefálica, mudanças na resposta imunológica periférica e reorganização das redes neuronais. A proteína inflamatória HMGB1 tem sido identificada como um fator significativo na ruptura da BBB. Evidências recentes indicam que a utilização de anticorpos monoclonais específicos contra HMGB1 pode reduzir a disfunção da barreira hematoencefálica e diminuir a frequência das crises convulsivas, sugerindo que HMGB1 pode ser um alvo terapêutico promissor e um biomarcador potencial para a epilepsia refratária.

Adicionalmente, o potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais tem demonstrado benefícios substanciais no controle das crises epiléticas, principalmente através da regulação do processo neuro inflamatório. A combinação de terapias celulares com medicamentos já utilizados na prática clínica pode oferecer novas possibilidades para o manejo de crises refratárias.

O papel do profissional farmacêutico é de suma importância em todas as etapas do cuidado ao paciente com epilepsia. Desde o desenvolvimento de novos medicamentos e o acompanhamento de pesquisas clínicas até a aplicação prática de avanços terapêuticos, como o uso de anticorpos monoclonais, o farmacêutico contribui significativamente para a inovação, otimização e desenvolvimento de terapias seguras e eficazes. A colaboração contínua entre farmacêuticos e outros profissionais de saúde é essencial para avançar no tratamento da epilepsia e melhorar os resultados clínicos para os pacientes.

Portanto, os avanços das pesquisas sugerem oportunidades para o desenvolvimento de novas terapias, como as que envolvem HMGB1 e anticorpos monoclonais, e a fomentar a integração de conhecimentos interdisciplinares no manejo da epilepsia.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8ª ed. Elsevier, 2015. cap. 5, p. 212 - 255.
- BARBOSA, A. C.; ARANTES, A. O; SOUSA, J. A. e col. História da Medicina – História da Epilepsia. **Health & Society**. Vol. 02 - n 04, 2022.
- BARCO, N. M.; LINARTEVICH, V. F. Efeito dos anti-inflamatórios nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol no modelo de Kindling: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, 2021.
- COSTA, L. L. O.; BRANDÃO, E. C.; SEGUNDO, L. M. B. M. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 99, n. 2, p. 170-181, mar.-abr. 2020.
- Epilepsia. Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/PCDT\\_Resumido\\_Epilepsia\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/PCDT_Resumido_Epilepsia_final.pdf)  
Acesso em 15 agosto. 2024.
- FRENCH, J. A; ANDREW, M. D. J. COLE, M.D. et al. Safety and Efficacy of Natalizumab as Adjunctive Therapy for People With Drug-Resistant Epilepsy: A Phase 2 Study. **Neurology**, v. 97, n. 18, 2 de novembro de 2021.
- FU, Li; LIU, Keyue; WAKE Hidenori et al. Therapeutic effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on pilocarpine-induced status epilepticus in mice. **Scientific Reports**, Japan, 26 April 2017.
- GERVAIS L., B., TADY, S. G., ENDIRA, J. F., PUTRI, K. A., & UTAMI, D. K. I. Anti-high mobility group box protein 1 monoclonal antibody downregulating P-glycoprotein as novel epilepsy therapeutics. **Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery**, 58(1), 121, 2022.
- GREENE, Russell J.; HARRIS, Norman D. Patologia e terapêuticas para farmacêuticos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. Cap. 6, p. 445-460.
- GUZZO, E. F. M; PEDRINI, D. B; BREIGEIRON, M. K. inflamatórios e crise epiléptica em pacientes admitidos em unidade de emergência. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, 2020.
- KIM, Daeyoung; KIM, Jae-Moon; CHO Yong Won et al. Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus. **J Clin Neurol**, 2021.
- LEITE, L. S., FONSECA, D. V; SALGADO, P. R. R. Neurobiologia da Epilepsia. **Journal of Medicine and Health Promotion**. 2017; 2(4):792-800.
- LU, Rwei-Min; HWANG, Yu-Chyi; LIU, I-Ju e col. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of biomedical science** vol. 27,1 1. 2 Jan, 2020.
- MENEZES, J. T; THELSEN, M. C; FLORES, V. C. e col. Fármacos Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer: uma Perspectiva Brasileira. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2024.

NISHIBORI, M.; MORI, S.; TAKAHASHI, H. K. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 140, p. 94-101, 2019.

SIEBEL, A. M. Por quê devemos pesquisar novas terapias para o tratamento da epilepsia. *Vittale – Revista de Ciências da Saúde*, v. 34, n. 3, p. 6-7, 2022.

SILVA, Fabiane Beletti; FILHO, R. C. M. F. Estigma na Epilepsia: Aspectos Conceituais, Históricos e Suas Implicações na Escola. **Revista Thema**. Instituto Federal Sul-Rio-grandense, Câmpus Visconde da Graça, 2014.

SILVA, J.R. Associação entre Epilepsia e Cefaleias. In: IV Seminário de Iniciação Científica da Faculdade Atenas Passos, 5º volume, número 1. **Faculdade Atenas Passos**, 2023.

SOUZA, S.R. **Pesquisas em temas de Ciências da Saúde**. Equipe RFB Editora - volume 5 Belém, 2021.

TelessaúdeRS/UFRGS 2016 Porto Alegre – RS. Acesso em: 07/09/24

Disponível em:

[https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos\\_resumos/neurologia\\_resumo\\_crise\\_epiletic\\_a\\_epilepsia\\_TSRS.pdf](https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/neurologia_resumo_crise_epiletic_a_epilepsia_TSRS.pdf)

TRIPODI, B. G; MEDEIROS, J. P. C; VANZELA, M. J. e col. Evolução da epilepsia infantil no Brasil, segundo suas regiões, no período de 2015 a 2019. **Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE**, Presidente Prudente, SP, 2024.

VIANNA, L., Q., S., BOGADO, M. R. G; FRANCO, L. C. S. et al. A comprehensive overview of epilepsy: etiology, classification and clinical manifestations. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 16654-16664, jul./aug., 2023

VIDAL, Thaís Jeronimo; FIGUEIREDO, Tatiana A; PEPE, Vera Lucia E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer [The Brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment]. **Cad Saude Publica**. 2018 Nov 29;34(12):e00010918. Portuguese. doi: 10.1590/0102- 311X00010918. PMID: 30517310.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas; CONTRERAS-CAICEDO, Guilca; RÍOS-POHL, Loreto (Eds.). Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: **Leitura Médica Ltda.**, 2014.

ZHAO, Junli; ZHENG, Yang; LIU, Keyue et al. HMGB1 Is a Therapeutic Target and Biomarker in Diazepam-Refractory Status Epilepticus with Wide Time Window. **The American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, 2019.