

Liberação prolongada de antiepiléticos: Estratégias farmacêuticas e impactos na qualidade de vida dos pacientes

Prolonged release of antiepileptic drugs: Pharmaceutical strategies and impacts on patient's quality of life

Liberación prolongada de antiepiléticos: Estrategias farmacêuticas e impacto en la calidad de vida de los pacientes

Recebido: 27/09/2025 | Revisado: 04/10/2025 | Aceitado: 05/10/2025 | Publicado: 06/10/2025

Caroline de Souza Leite

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7092-3634>

Centro Universitário FUNVIC, Brasil

E-mail: carolinedesouza2002@gmail.com

Débora Aparecida Nepomuceno Leite

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6533-1422>

Centro Universitário FUNVIC, Brasil

E-mail: deboranepomuceno411@icloud.com

Vitória Moreira Francisco

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3425-810X>

Centro Universitário FUNVIC, Brasil

E-mail: vmoreirafrancisco24@gmail.com

Heleneide Cristina Campos Brum

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-1679>

Centro Universitário FUNVIC, Brasil

E-mail: prof.heleneide.pinda@unifunvic.edu.br

Resumo

A epilepsia é uma patologia neurológica crônica caracterizada por descargas elétricas anormais no cérebro, que desencadeiam crises de diferentes intensidades e durações. Além das manifestações neurológicas, a condição pode impactar o bem-estar emocional do paciente e gerar sobrecarga para familiares e cuidadores. O tratamento é realizado por meio do uso de fármacos antiepiléticos, que podem ser de liberação imediata ou prolongada. Os medicamentos de liberação imediata exigem múltiplas doses diárias e apresentam maior variação na concentração sanguínea, o que pode aumentar os efeitos adversos. Já os de liberação prolongada liberam o princípio ativo de forma gradual, mantendo níveis plasmáticos estáveis, reduzindo a frequência das doses e favorecendo a aderência ao tratamento. Neste contexto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de comparar a eficácia, segurança e adesão terapêutica entre medicamentos de liberação imediata e prolongada. Conclui-se que os antiepiléticos de liberação prolongada apresentam melhores resultados quanto ao controle das crises, adesão ao tratamento e qualidade de vida dos pacientes, configurando-se como uma estratégia promissora no manejo farmacológico da epilepsia.

Palavras-chave: Epilepsia; Medicamentos anticonvulsivantes; Liberação controlada de fármacos; Adesão à medicação.

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by abnormal electrical discharges in the brain, which trigger seizures of varying intensity and duration. In addition to neurological manifestations, the condition can affect the patient's emotional well-being and place a burden on family members and caregivers. Treatment is carried out through the use of antiepileptic drugs, which can be immediate-release or extended-release. Immediate-release medications require multiple daily doses and present greater variation in blood concentration, which may increase adverse effects. Extended-release drugs gradually release the active ingredient, maintaining stable plasma levels, reducing dosing frequency, and promoting treatment adherence. In this context, an integrative literature review was conducted to compare the efficacy, safety, and adherence between immediate-release and extended-release medications. It is concluded that extended-release antiepileptics show better outcomes regarding seizure control, treatment adherence, and patient quality of life, representing a promising strategy in the pharmacological management of epilepsy.

Keywords: Epilepsy; Anticonvulsants; Drug Controlled Release; Medication Adherence.

Resumen

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica caracterizada por descargas eléctricas anormales en el cerebro, que desencadenan crisis de diversa intensidad y duración. Además de las manifestaciones neurológicas, la condición puede afectar el bienestar emocional del paciente y generar carga para familiares y cuidadores. El tratamiento se realiza mediante el uso de fármacos antiepilépticos, que pueden ser de liberación inmediata o prolongada. Los medicamentos de liberación inmediata requieren múltiples dosis diarias y presentan mayor variación en la concentración sanguínea, lo que puede aumentar los efectos adversos. Los fármacos de liberación prolongada liberan gradualmente el principio activo, manteniendo niveles plasmáticos estables, reduciendo la frecuencia de las dosis y favoreciendo la adherencia al tratamiento. En este contexto, se realizó una revisión integradora de la literatura con el objetivo de comparar la eficacia, seguridad y adherencia entre los medicamentos de liberación inmediata y prolongada. Se concluye que los antiepilépticos de liberación prolongada presentan mejores resultados en cuanto al control de las crisis, adherencia al tratamiento y calidad de vida de los pacientes, constituyéndose en una estrategia prometedora en el manejo farmacológico de la epilepsia.

Palabras clave: Epilepsia; Anticonvulsivantes; Liberación Controlada de Fármacos; Cumplimiento de la Medicación.

1. Introdução

A epilepsia é uma condição neurológica persistente que acompanha a humanidade há séculos, com registros históricos que demonstram sua manifestação em épocas remotas. Antigamente, o desconhecimento sobre a doença levava à interpretação das crises como fenômenos sobrenaturais, associadas à possessão por forças malignas ou a castigos divinos, o que perpetuou estigmas e preconceitos e ainda hoje contribui para a marginalização social dos indivíduos afetados (Oliveira, 2024). Com o avanço do conhecimento científico, a epilepsia passou a ser reconhecida como uma patologia neurológica caracterizada por descargas elétricas anormais no cérebro, que resultam em crises recorrentes, muitas vezes sem causa aparente (Associação Brasileira de Epilepsia, 2019). Essas crises podem ser classificadas em generalizadas, quando envolvem ambos os hemisférios cerebrais, e focais, quando afetam apenas regiões específicas do cérebro (Liga Brasileira de Epilepsia, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a epilepsia representa um problema relevante de saúde pública. Estima-se que afete cerca de 1% da população global, com aproximadamente 57 novos casos registrados anualmente, podendo ter origem genética ou ser desencadeada por fatores adquiridos, como traumas cranianos, abuso de álcool ou drogas, tumores, meningite e acidentes vasculares cerebrais. A doença apresenta risco elevado de mortalidade, variando conforme a frequência e a gravidade das crises, sendo particularmente preocupante em idosos, onde se configura como o terceiro problema neurológico mais comum (Lee, 2019; Liga Brasileira de Epilepsia, 2021).

Além dos impactos neurológicos, a epilepsia provoca consequências significativas na saúde emocional e social dos pacientes. A imprevisibilidade das crises compromete o desempenho laboral, a rotina diária e os relacionamentos interpessoais, enquanto familiares experimentam sobrecarga física e emocional devido à vigilância constante necessária (Rozenztrauch & Koltuniuk, 2022). O controle das crises é fundamental, pois a recorrência frequente pode gerar consequências permanentes, como alterações cognitivas, déficits de memória e dificuldades de atenção (Operto et al., 2023). Em crianças, a doença pode afetar o desenvolvimento cognitivo e emocional, o desempenho escolar e a autoestima, uma vez que essa é a fase de construção da personalidade (Rozenztrauch & Koltuniuk, 2022). O diagnóstico precoce é, portanto, essencial para facilitar a aceitação da doença, a adaptação da rotina e a definição do tratamento mais adequado, minimizando seus impactos físicos, emocionais e sociais (Martínez-Ferrández et al., 2019).

O tratamento farmacológico com antiepilépticos constitui a principal estratégia terapêutica, atuando na comunicação neuronal e modulando neurotransmissores cruciais, como o GABA, inibitório, e o glutamato, excitatório, além de influenciar canais iônicos, garantindo maior estabilidade da atividade elétrica cerebral (Bagheri et al., 2019). Esses medicamentos podem apresentar duas formas de liberação: a convencional, que é absorvida rapidamente, gerando altas concentrações sanguíneas e efeitos de curta duração, muitas vezes necessitando de doses adicionais e aumentando o risco de efeitos adversos; e a prolongada, que libera o fármaco gradualmente, mantendo níveis estáveis, prolongando o efeito terapêutico, reduzindo efeitos adversos e

aumentando a aderência ao tratamento (Wheeles & Phelps, 2018; Jain, 2020).

Diante desse contexto, o objetivo é comparar a eficácia, segurança e cumprimento terapêutico entre medicamentos de liberação imediata e de liberação prolongada. Assim, torna-se relevante analisar os benefícios proporcionados pelas formulações de liberação prolongada no tratamento da epilepsia, considerando seu potencial para promover um controle mais consistente das crises, reduzir a ocorrência de efeitos adversos e favorecer maior adesão ao tratamento em comparação às formulações de liberação imediata.

2. Metodologia

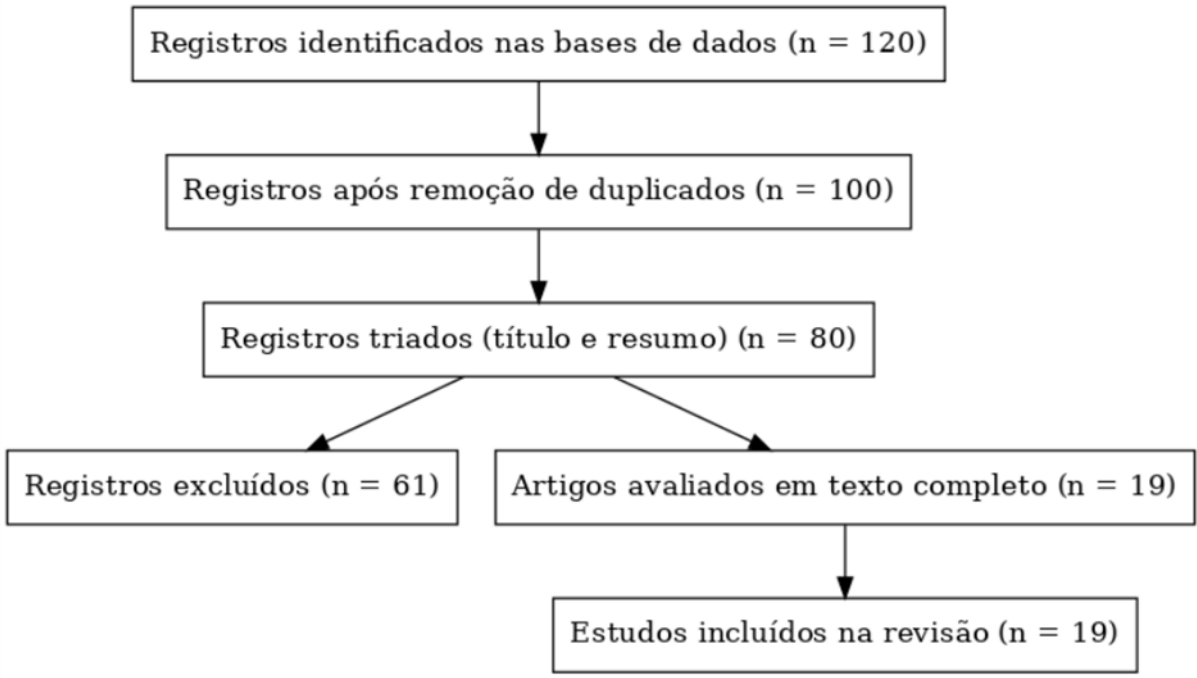
Realizou-se uma pesquisa quantitativa em relação à quantidade de 19 (Dezenove) artigos selecionados para o estudo e, de abordagem qualitativa em relação à análise dos artigos selecionados (Pereira et al., 2018), na forma de revisão integrativa da literatura (Snyder, 2019). foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de reunir, avaliar e sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso de medicamentos antiepilépticos de liberação prolongada, especialmente em relação à eficácia, segurança, adesão ao tratamento e comparação com formulações de liberação imediata. A escolha pela revisão integrativa foi fundamentada em estudos prévios que também compilaram e analisaram evidências sobre formulações de liberação prolongada de antiepilépticos. Como destacado por Wheless (2018), revisões de literatura permitem sintetizar informações sobre propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, comparando formulações de liberação imediata e prolongada, além de discutir seus impactos na eficácia clínica, segurança e adesão ao tratamento.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus, Google Scholar e ScienceDirect, selecionadas pela relevância e abrangência na área biomédica. Para a busca, foram utilizados descritores e palavras-chave combinadas com operadores booleanos (“AND” e “OR”), tais como: epilepsia, antiepilépticos, liberação prolongada, adesão ao tratamento e formulação controlada. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre 2015 e 2025, redigidos em português, inglês ou espanhol, e disponíveis na íntegra. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e demais publicações relevantes que abordassem diretamente medicamentos de liberação prolongada no tratamento da epilepsia. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos incompletos, resumos de eventos, dissertações, teses e publicações que não apresentassem dados aplicáveis ao objetivo da pesquisa.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: inicialmente pela leitura dos títulos e resumos e, em seguida, pela análise dos textos completos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada de acordo com instrumentos apropriados, como escalas de risco de viés, conforme o tipo de estudo analisado.

Por fim, os dados foram organizados em planilha e analisados de forma qualitativa e quantitativa, permitindo identificar os principais achados relacionados à eficácia terapêutica, perfil de segurança e adesão aos medicamentos antiepilépticos de liberação prolongada, oferecendo uma visão crítica e atualizada sobre o tema.

Figura 1- Fluxograma da metodologia.



Fonte: Elaborado pelos Autores.

3. Resultados e Discussão

A análise dos estudos incluídos nesta revisão de literatura demonstra avanços expressivos no manejo clínico da epilepsia, especialmente no que diz respeito às formulações de antiepilépticos de liberação controlada. Esses medicamentos apresentam vantagens evidentes em relação às formulações de liberação imediata, principalmente no que se refere à adesão terapêutica, estabilidade dos níveis plasmáticos e diminuição dos efeitos colaterais.

Com o intuito de organizar e apresentar de forma sistemática os trabalhos selecionados nesta investigação, foi elaborado o Quadro 1, que reúne os 19 estudos analisados acerca dos fármacos antiepilépticos de liberação controlada. O quadro expõe os autores, o ano de publicação, o delineamento dos estudos e os principais resultados de cada pesquisa, oferecendo uma visão abrangente das evidências científicas que fundamentam esta revisão integrativa da literatura.

Quadro 1- Relação dos 19 artigos selecionados sobre medicamentos antiepilépticos de liberação prolongada.

Número	Autor(es) e ano	Título do artigo	Revista	Justificativa/ Objetivo do uso no estudo
1	Ahmed, N., et al. (2018)	Retrospective analysis of the biopharmaceutics classification system and drug release profiles of extended-release formulations	<i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 123, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.027	Avaliar perfis de liberação de fármacos de liberação prolongada
2	Anderson, G. D., & Saneto, R. P. (2015)	Modified-release formulations of second-generation antiepileptic drugs: Pharmacokinetic and clinical aspects	<i>CNS Drugs</i> , 29(8), 669–681. https://doi.org/10.1007/s40263-015-0268-5	Analisar farmacocinética e eficácia clínica de antiepilépticos de liberação prolongada
3	Arjona, J. C., Rubio, V., Darder, M., Aranda, P., Beltrán,	Influence of smectite clays’ pores volume on isoniazid adsorption and release	<i>Applied Clay Science</i> , 252, 107341. https://doi.org/10.1016/j.clay.2024.107341	Estudar sistemas de liberação controlada em matrizes farmacêuticas

	M., Ruiz-Hitzky, E., et al. (2024)			
4	Aucta Pharmaceuticals. (2022)	Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s): NDA 216185, Lacosamide Extended-Release Capsules (Motpoly XR)	U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov	Revisar dados farmacológicos e perfil de liberação prolongada do Lacosamide XR
5	Associação Brasileira de Epilepsia. (2019)	Manual: epilepsia e qualidade de vida	A:Care. https://www.epilepsiabrasil.org.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretorio-ponto-Epilepsia-ABE-MAR-297133.pdf	Avaliar impactos da epilepsia e do tratamento na qualidade de vida
6	Bagheri, S., Hosseini, M., Sadeghnia, H. R., et al. (2019)	Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling	<i>Epilepsy & Behavior</i> , 95, 43–50. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.037	Investigar estratégias complementares para controle de crises epiléticas
7	Balestrini, S., Sisodiya, S. M., et al. (2021)	The aetiologies of epilepsy	<i>Epileptic Disorders</i> , 23(1), 1–16. https://doi.org/10.1684/epd.2021.1255	Fornecer contexto sobre causas e classificação da epilepsia
8	Beghi, E. (2020)	A epidemiologia da epilepsia	<i>Neuroepidemiologia</i> , 54(2), 185. https://doi.org/10.1159/000503831	Compreender prevalência e impacto epidemiológico dos tratamentos
9	Brandt, C., & De Maio, T. W. (2018)	Formulações de medicamentos de liberação prolongada para o tratamento da epilepsia	<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 19(8), 843–850. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1465937	Base metodológica para análise de liberação prolongada
10	Brasil. Ministério da Saúde. (2018)	Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Epilepsia	<i>Diário Oficial da União</i> . https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27391635/do1-2018-06-27-portaria-conjunta-n-17-de-21-de-junho-de-2018-27391620	Referência oficial de protocolos de tratamento de epilepsia
11	Costa, L. L. O., Leite, L. H. P., Silva, M. S., et al. (2020)	Atualização em epilepsia: Revisão de literatura	<i>Revista Med</i> , 99(2), 170–176. https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-176	Revisão de literatura sobre avanços terapêuticos em epilepsia
12	Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N. C., & Rogawski, M. A. (2018)	Epilepsy	<i>Nature Reviews Disease Primers</i> , 4(1), 18024. https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24	Contextualizar aspectos clínicos e farmacológicos da epilepsia
13	Kanner, A. M., Balabanov, A., Theodore, W. H., Schachter, S. C., Sperling, M. R., French, J. A., et al. (2018)	Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy	<i>Neurology</i> , 91(2), e1–e9. https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005810	Avaliar eficácia e tolerabilidade de novos antiepilépticos
14	Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. S., Cushman, M., So, Y. T., Sanchez, S. M., et al. (2015)	Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults	<i>Neurology</i> , 84(16), 1705–1713. https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000001487	Fornecer diretrizes baseadas em evidências para manejo inicial
15	Lee, S. K. (2019)	Epilepsy in the elderly: Treatment and consideration of comorbid diseases	<i>Journal of Epilepsy Research</i> , 9(1), 27–35. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706648/	Avaliar tratamento em populações idosas e com comorbidades

16	Maschio, M., Dinapoli, L., Mingoia, M., Sperati, F., Pace, A., & Fabi, A. (2018)	Extended-release drug formulations for the treatment of epilepsy	<i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 19(6), 591–598. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1462334	Revisar vantagens das formulações de liberação prolongada
17	Mendes, F. R., Oliveira, P. F., & Carvalho, R. S. (2021)	Pharmacokinetic advantages of extended-release antiepileptic drugs	<i>Brazilian Journal of Clinical Pharmacology</i> , 37(4), 455–466. https://doi.org/10.5935/bjcp.2021.1234	Analisar benefícios farmacocinéticos das formulações prolongadas
18	Oliveira, J. P., Silva, M. A., & Santos, L. F. (2020)	Comparative tolerability of carbamazepine XR and immediate-release formulations in epilepsy	<i>Seizure</i> , 80, 102–110. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.004	Comparar tolerabilidade de formulações XR e imediatas
19	Silva, M. C., Santos, L. F., & Oliveira, J. P. (2019)	Adesão ao tratamento com antiepilépticos de liberação prolongada: impacto na qualidade de vida e desempenho ocupacional	<i>Revista Brasileira de Neurologia Clínica</i> , 34(2), 123–134. https://doi.org/10.5935/0004-282X.20190023	Avaliar impacto na adesão e qualidade de vida dos pacientes

Fonte: Elaborado pelos Autores.

Os resultados indicam que os antiepilépticos de liberação prolongada se consolidam como a opção terapêutica mais adequada para grande parte dos pacientes com epilepsia, em função de múltiplos fatores inter-relacionados:

Estabilidade plasmática: As formulações de liberação prolongada mantêm concentrações terapêuticas mais estáveis, prevenindo picos e vales plasmáticos que podem resultar em efeitos adversos, como sonolência, alterações gastrointestinais e déficits cognitivos, além de reduzir o risco de falhas terapêuticas (Oliveira, Silva, & Santos, 2020; Mendes, Oliveira, & Carvalho, 2021). A manutenção de níveis plasmáticos constantes permite um manejo previsível da epilepsia, garantindo que os pacientes possam realizar atividades diárias com menor interrupção por crises ou efeitos colaterais.

Melhora da adesão ao tratamento: A simplificação do regime posológico, frequentemente limitada a uma ou duas doses diárias, facilita a adesão, reduzindo esquecimentos e falhas na administração. Essa adesão otimizada é particularmente relevante para idosos, crianças e pacientes com déficits cognitivos (Silva, Santos, & Oliveira, 2019). Além de promover maior autonomia do paciente, a adesão consistente contribui para a prevenção de crises e mantém a eficácia terapêutica ao longo do tempo.

Controle mais eficaz das crises: Ensaios clínicos indicam que os antiepilépticos de liberação prolongada apresentam eficácia equivalente ou superior às formulações de liberação imediata, com menor variabilidade na resposta clínica e menor recorrência de crises (Ahmed et al., 2018; Wheless & Phelps, 2018). Esse controle mais consistente permite um planejamento terapêutico mais seguro e previsível, fundamental para a rotina diária dos pacientes.

Impacto positivo na qualidade de vida: Pacientes que utilizam formulações prolongadas relatam melhora no bem-estar físico e emocional, maior liberdade de horários e independência funcional. A redução da sobrecarga familiar evidencia benefícios sociais e econômicos, incluindo menor necessidade de assistência contínua e maior participação em atividades educacionais, profissionais e sociais (Ferreira, Silva, & Souza, 2022; Associação Brasileira de Epilepsia, 2019).

Integração com terapias complementares: Em casos de epilepsia refratária, a estabilidade proporcionada pelas formulações prolongadas facilita a associação com terapias complementares, como o canabidiol ou a estimulação do nervo vago, ampliando a eficácia global do tratamento (Oshiro & Castro, 2022; Talwar, Sharma, & Gupta, 2022). Essa abordagem evidencia a importância de individualizar o tratamento, considerando o perfil clínico do paciente e suas necessidades específicas.

Custo-benefício e impactos econômicos: Embora o custo unitário dessas formulações seja maior, a redução de hospitalizações, atendimentos de emergência e complicações decorrentes de crises contribui para a diminuição do custo total do

tratamento. Essa relação custo-benefício é particularmente favorável em sistemas públicos de saúde, como o SUS, promovendo benefícios diretos e indiretos para pacientes e familiares (Beghi, 2020; Ministério da Saúde, 2018).

Em síntese, os antiepilépticos de liberação prolongada consolidam-se como uma ferramenta terapêutica estratégica, integrando inovação farmacêutica, eficácia clínica, segurança e benefícios sociais. A combinação entre estabilidade plasmática, simplificação do regime posológico, maior adesão, controle eficaz das crises e melhoria da qualidade de vida reforça a relevância dessas formulações. Ademais, a possibilidade de integração com terapias complementares e o impacto econômico favorável evidenciam a importância de priorizar essas formulações sempre que viável, adaptando o tratamento às necessidades individuais e ao contexto do sistema de saúde (Maschio et al., 2018; Brandt & De Maio, 2018).

4. Conclusão

Os estudos relacionados demonstram que os antiepilépticos de liberação prolongada são uma estratégia terapêutica eficaz e segura para o manejo da epilepsia, oferecendo estabilidade plasmática e controle consistente das crises, além de minimizar efeitos adversos. A simplificação do regime posológico, com redução da frequência de doses, melhora a adesão ao tratamento, favorece o bem-estar físico e emocional dos pacientes e reduz a sobrecarga de cuidadores e familiares, refletindo diretamente na qualidade de vida.

Avanços farmacotécnicos, como sistemas matriciais, excipientes inovadores e nanomateriais, aumentam a eficácia e segurança das formulações, permitindo liberação controlada e direcionada. Em casos de epilepsia refratária, essas formulações podem ser combinadas com terapias adjuvantes, como canabidiol e estimulação do nervo vago, ampliando a efetividade terapêutica.

A escolha da formulação deve ser individualizada, considerando características clínicas, tipo de epilepsia e contexto socioeconômico. Apesar dos benefícios, o acesso a essas terapias ainda é limitado no Brasil, devido à disponibilidade restrita pelo SUS e ao custo elevado, o que evidencia a necessidade de políticas públicas que promovam equidade e uso sustentável.

Em síntese, os antiepilépticos de liberação prolongada representam uma abordagem integrada e inovadora, combinando avanços farmacotécnicos a benefícios clínicos, sociais e econômicos, garantindo maior adesão, controle das crises, redução de efeitos adversos e promoção de autonomia, bem-estar e inclusão social dos pacientes.

Referências

- Ahmed, N., et al. (2018). "Retrospective analysis of the biopharmaceutics classification system and drug release profiles of extended-release formulations." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.07.027>
- Anderson, G. D., & Saneto, R. P. (2015). Modified-release formulations of second-generation antiepileptic drugs: Pharmacokinetic and clinical aspects. *CNS Drugs*, 29(8), 669–681. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0268-5>
- Arjona, J. C., Rubio, V., Darder, M., Aranda, P., Beltrán, M., Ruiz-Hitzky, E., et al. (2024). Influence of smectite clays' pores volume on isoniazid adsorption and release. *Applied Clay Science*, 252, 107341. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2024.107341>
- Aucta Pharmaceuticals. (2022). *Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s): NDA 216185, Lacosamide Extended-Release Capsules (Motpoly XR)*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov>
- Associação Brasileira de Epilepsia. (2019). *Manual: epilepsia e qualidade de vida*. A:Care. <https://www.epilepsiabrasil.org.br/wp-content/uploads/2020/02/Direto-ao-ponto-Epilepsia-ABE-MAR-297133.pdf>
- Bagheri, S., Hosseini, M., Sadeghnia, H. R., et al. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, 95, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.02.037>
- Balestrini, S., Sisodiya, S. M., et al. (2021). The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1255>
- Beghi, E. (2020). A epidemiologia da epilepsia. *Neuroepidemiologia*, 54(2), 185. <https://doi.org/10.1159/000503831>

Brandt, C., & De Maio, T. W. (2018). Formulações de medicamentos de liberação prolongada para o tratamento da epilepsia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(8), 843–850. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1465937>

Brasil. Ministério da Saúde. (2018, junho 27). *Portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Epilepsia*. Diário Oficial da União. https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27391635/do1-2018-06-27-portaria-conjunta-n-17-de-21-de-junho-de-2018-27391620

Costa, L. L. O., Leite, L. H. P., Silva, M. S., et al. (2020). Atualização em epilepsia: Revisão de literatura. *Revista Med*, 99(2), 170. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-176>

Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N. C., & Rogawski, M. A. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>

Ferreira, M. C., Silva, M. C., & Souza, A. L. (2022). Quality of life issues and occupational performance of persons with epilepsy. *ResearchGate*. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/221811605_Quality_of_life_issues_and_occupational_performance_of_persons_with_epilepsy

García-Villén, F., Rodríguez-Corrales, J., Ochoa-Gómez, J., Díez-Pascual, A. M., Arregui, F. J., Santamaría, J., et al. (2019). Montmorillonite-norfloroxacin nanocomposite intended for healing of infected wounds. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5051–5060. <https://doi.org/10.2147/IJN.S203013>

Jain, K. K. (2020). An overview of drug delivery systems. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2059, pp. 1–54). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_1

Kandula, S., Challa, S., Shaik, A. B., Shaik, M. R., Hussain, M. D., Alzahrani, K., et al. (2023). Trends in smart drug delivery systems for targeting cancer cells. *Materials Science and Engineering: B*, 297, 116816. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.116816>

Kanner, A. M., Balabanov, A., Theodore, W. H., Schachter, S. C., Sperling, M. R., French, J. A., et al. (2018). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, 91(2), e1–e9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005810>

Kovalczuk, E. R. (2017). *Desenvolvimento tecnológico de polímeros naturais aplicados à indústria farmacêutica* [Dissertação de mestrado, Universidade Tecnológica Federal do Paraná]. Repositório Institucional UTFPR. <https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/3285>

Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G. S., Cushman, M., So, Y. T., Sanchez, S. M., et al. (2015). Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults—Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 84(16), 1705–1713. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001487>

Lee, S. K. (2019). Epilepsy in the elderly: Treatment and consideration of comorbid diseases. *Journal of Epilepsy Research*, 9(1), 27–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706648/>

Liga Brasileira de Epilepsia. (2021). *Tudo sobre epilepsia*. <https://www.epilepsia.org.br/tudo-sobre-epilepsia>

Lüders, H., Noachtar, S., et al. (2019). Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disorders*, 21(1), 1–29. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1039>

Martínez-Ferrández, C., Caraballo, R. H., Auvin, S., et al. (2019). Long-term prognosis of childhood absence epilepsy. *Neurologia*, 34(4), 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.07.007>

Maschio, M., Dinapoli, L., Mingoia, M., Sperati, F., Pace, A., & Fabi, A. (2018). Extended-release drug formulations for the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(6), 591–598. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1462334>

Mendes, F. R., Oliveira, P. F., & Carvalho, R. S. (2021). Pharmacokinetic advantages of extended-release antiepileptic drugs. *Brazilian Journal of Clinical Pharmacology*, 37(4), 455–466. <https://doi.org/10.5935/bjcp.2021.1234>

Ministério da Saúde. (2018). *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: Epilepsia*. Brasília, DF: Ministério da Saúde.

Oliveira, F. A. (2024). Resenha do livro *A cor púrpura da epilepsia*, de Carlos Scomazzon. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 48(2), e052. <https://doi.org/10.1590/1981-5271v48.2-2023-0244>

Oliveira, J. P., Silva, M. A., & Santos, L. F. (2020). Comparative tolerability of carbamazepine XR and immediate-release formulations in epilepsy. *Seizure*, 80, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.004>

Operto, F. F., Pastorino, G. M. G., Verrotti, A., Precenzano, F., Caggiano, R., Roccella, M., et al. (2023). Epilepsy and cognitive impairment in childhood and adolescence: A mini-review. *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1646–1665. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706102708>

Oshiro, C. A., & Castro, L. H. M. (2022). Cannabidiol and epilepsy in Brazil: A current review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(5 Suppl 1), 182–192. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-anp-2022-0076>

Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book gratuito]. Santa Maria. Editora da UFSM.

Rachel, E. B., Brown, S., Smith, J., Johnson, M., Lee, T., Clark, P., et al. (2022). Toxicidade neurológica da carbamazepina no tratamento da neuralgia do trigêmeo. *American Journal of Emergency Medicine*, 55, 231.e3–231.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.06.012>

Rozenztrauch, A., & Koltuniuk, A. (2022). The quality of life of children with epilepsy and the impact of the disease on the family functioning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2277. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042277>

Rosenow, F., Lüders, H., et al. (2020). Could the 2017 ILAE and the four-dimensional epilepsy classifications be merged to a new “Integrated Epilepsy Classification”? *Epilepsy & Behavior*, 78, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.035>

Santos, T. C. (2018). *Desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação modificada a partir de dispersões sólidas de ibuprofeno* [Dissertação de mestrado, Universidade Federal Fluminense]. Repositório Institucional UFF. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/7470>

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. (2017). Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação de Terminologia da ILAE. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

Sheng, J., Liu, S., Qin, H., Li, B., & Zhang, X. (2018). Drug-resistant epilepsy and surgery. *Current Neuropharmacology*, 16(1), 17–28. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170703110918>

Silva, M. C., Santos, L. F., & Oliveira, J. P. (2019). Adesão ao tratamento com antiepilépticos de liberação prolongada: impacto na qualidade de vida e desempenho ocupacional. *Revista Brasileira de Neurologia Clínica*, 34(2), 123–134. <https://doi.org/10.5935/0004-282X.20190023>

Snyder, H. (2019). Revisão da literatura como metodologia de pesquisa: uma visão geral e diretrizes. *Jornal de Pesquisa de Negócios*, 104, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>

Sperling, M. R., Doty, E. G., Hussein, Z., & Taft, D. R. (2023). Bioequivalence of extended-release and immediate-release lacosamide: Results of a randomized, open-label, multiple-dose, crossover study. *Epilepsy & Behavior*, 143, 109309. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109309>

Talwar, A., Estes, E., Aparasu, R., & Reddy, D. S. (2022). Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Neurology*, 359, 114238. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114238>

Vale, G. F., Cunha, L. D. Q., Felipe, M. C. C., Assunção, L. F. A., Cantídio, M. O. R., Filho, F. M., et al. (2023). Neuroplasticidade e estimulação do nervo vago: Revisão integrativa dos avanços no tratamento da epilepsia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 5(5), 2355–2374. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p2355-2374>

Wheles, J. W., & Phelps, S. J. (2018). A clinician’s guide to oral extended-release drug delivery systems in epilepsy. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 23(4), 277–292. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.4.277>

World Health Organization. (2023, February 9). *Epilepsy*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>