

PRODUTOS NATURAIS: SESQUITERPENOS COMO ANTICONVULSIVANTES

Data de submissão:

Data de aceite: 01/10/2024

George Layson da Silva Oliveira

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia de Mato Grosso

**Ana Paula dos Santos Correia Lima da
Silva**

Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, Piauí.

Luciano da Silva Lopes

Universidade Federal do Piauí, UFPI,
Teresina, Piauí.

sincrônica no cérebro. Para a definição de epilepsia ficou estabelecida como sendo uma condição crônica caracterizada por uma propensão duradoura a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Conforme esse conceito, a epilepsia requer o aparecimento no cérebro de pelo menos uma crise epilética desde que seja verificada uma condição que predisponha o cérebro a gerar crises epiléticas como uma anormalidade eletroencefalográfica ou uma lesão cerebral às quais a ocorrência das crises epiléticas possa ser atribuída (Fisher *et al.*, 2005; Fisher *et al.*, 2017a; Fisher *et al.*, 2017b). As definições de epilepsia sofreram várias alterações ao longo dos anos e podem ser modificadas novamente uma vez que o conhecimento sobre a epilepsia está sendo atualizado constantemente (Berg *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2017; Fisher, 2017a).

Como mencionado anteriormente, uma crise epilética é uma mudança comportamental transitória que pode ser um sinal ou sintoma subjetivo (perda da

EPILEPSIA

Para evitar uma confusão na definição de crises epiléticas e epilepsia, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*) publica relatórios que definem e classificam crises epiléticas e epilepsia. Em 2017, a ILAE apresentou uma classificação operacional revisada dos tipos de crises epiléticas em que ficou estabelecido como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundárias em razão da atividade neuronal anormal excessiva ou

consciência, enrijecimento). O início da crise epiléptica pode ser focal (quando a atividade neuronal excessiva ocorre em uma ou mais regiões cerebrais localizadas ou hemisférios específicos), generalizado (quando a atividade neuronal excessiva começa com ampla distribuição em ambos os hemisférios) ou de início desconhecido (quando as informações clínicas e laboratoriais não permitem identificar como focal ou generalizado) (Falco-Walter; Scheffer; Fisher, 2018; Fisher *et al.*, 2017b; Scheffer *et al.*, 2017).

O início de uma crise epiléptica focal ou generalizado é determinado quando existe mais de 80% de confiança na acurácia sobre o modo de início baseado em resultados de neuroimagem, análise laboratorial e eletroencefalograma. Sendo assim, as crises epilépticas podem ser classificadas conforme a **Figura 1** que retrata a classificação básica e conforme a **Figura 2** que retrata a classificação expandida. Apesar da supressão de subcategorias da classificação expandida para formar a versão básica, as duas abrangem a mesma classificação.

O uso das classificações conforme **Figura 1** e/ou **Figura 2** depende do nível de detalhes desejado, sendo que a classificação expandida pode ser mais relevante para neurofisiologistas e pesquisadores, enquanto a versão básica pode ter uma maior utilidade para os médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde (Fisher *et al.*, 2017a; FISHER *et al.*, 2017b). Vale ressaltar que o diagnóstico do tipo de crise epiléptica conforme a **Figura 1** é usado para determinação dos tipos epilepsia, além do registro do eletroencefalograma (EEG) (Varnado; Price, 2020).

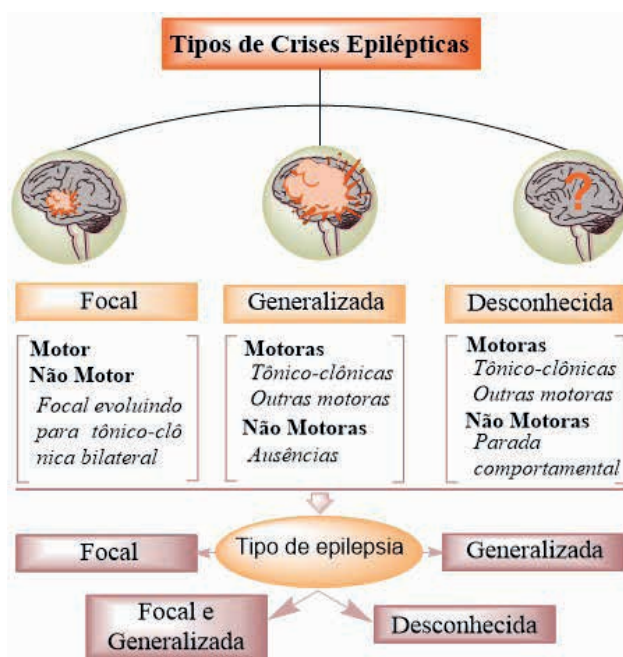


Figura 1: classificação básica das crises epilépticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

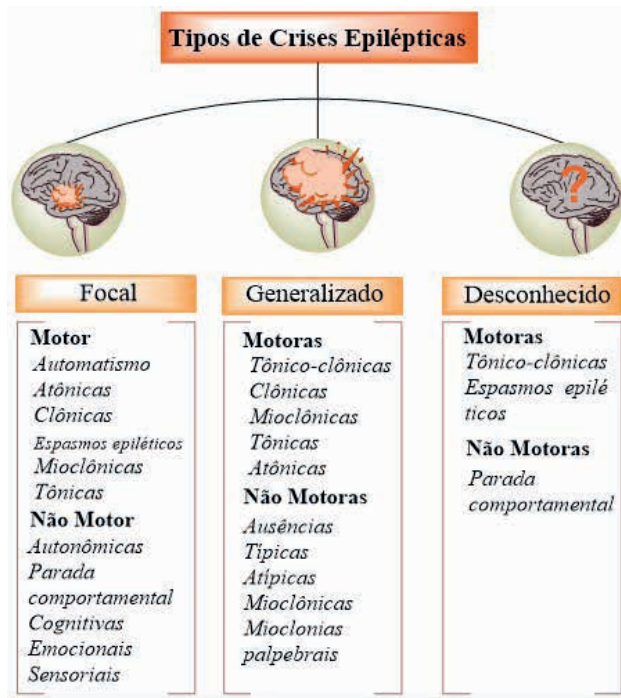


Figura 2: Classificação expandida das crises epiléticas conforme a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE).

Fonte: Autoria própria.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, a epilepsia é uma patologia neurológica caracterizada pela predisposição a crises epiléticas recorrentes. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde, cerca de 50 milhões de indivíduos vivem com epilepsia, sendo que a taxa estimada de epilepsia ativa (crises epiléticas contínuas ou com necessidade de tratamento) em um determinado momento varia entre 4 e 10 por mil indivíduos. Isso resulta em um aumento do risco de mortalidade e consequências psicológicas e socioeconômicas que afetam a qualidade de vida. Alguns estudos em países de baixa e média renda sugerem que a proporção é muito maior, entre 7 e 14 por mil pessoas (Bruno *et al.*, 2013; Tekin *et al.*, 2022).

Adicionalmente, estima-se que 0,3% da população mundial são diagnosticadas com epilepsia por ano. Em países de alta renda, novos casos por ano são entre 30 e 50 por 100.000 pessoas na população geral. Em países de renda baixa e média, esse número pode ser até duas vezes maior (Johnson, 2018; IP *et al.*, 2018). Mesmo considerando que existe uma relação complexa e multifacetada entre as condições, vale ressaltar que a população acometida com epilepsia pode ser até oito vezes mais propensas ao desenvolvimento de condições como depressão, ansiedade, enxaqueca e doenças cardíacas em relação à população em geral, bem como mais chances de ter outros distúrbios neuropsiquiátricos,

distúrbios de dor e doenças autoimunes (Demarquay; Rheims, 2021; Kostev *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2021). Adicionalmente, conforme dados clínicos/testes genéticos, é possível destacar que os fatores genéticos podem ser os principais contribuintes na causa da epilepsia em até 80% das pessoas acometidas com epilepsia.

Ainda que não seja possível especificar a causa da epilepsia em muitos pacientes, as crises epiléticas podem ser o resultado de qualquer lesão que altere a função cerebral. Essas lesões podem ser em razão de um acidente vascular cerebral ou traumatismo cranioencefálico, estrutural devido a mudanças irreversíveis em células cerebrais, doenças infecciosas como a neurocisticercose, doenças autoimunes devido a anticorpos contra antígenos neuronais e mutações genéticas (Bonzanni *et al.*, 2018; Gozubatik-Celik *et al.*, 2017; Reddy; Volkmer, 2017). Diferenças no tipo de epilepsia estão associadas com mutações genéticas e até o presente momento, mais de 500 genes foram identificados e relacionados com a epilepsia como genes envolvidos na sinalização GABAérgica, uma via biológica importante nessa doença neurológica (Kang, 2017; Orsini; Zara; Striano, 2018).

Ressalta-se que apesar, nas últimas duas décadas, houve um progresso considerável no desenvolvimento de drogas anticonvulsivantes (ASD) com base em diversos alvos moleculares, mais de um terço dos pacientes com epilepsia ainda apresentam algum tipo de resistência as drogas anticonvulsivantes, que é denominada epilepsia farmacorresistente. Conforme ilustrado na **Figura 3** e que será destacado no próximo tópico, as drogas anticonvulsivantes disponíveis atuam no controle das crises epiléticas reduzindo a excitabilidade neuronal ou aumentando as funções inibitórias no cérebro por meio do direcionamento de canais iônicos de membrana celular e transmissão sináptica inibitória ou excitatória (Green; Santos; Fontana, 2021; Idris *et al.*, 2021).

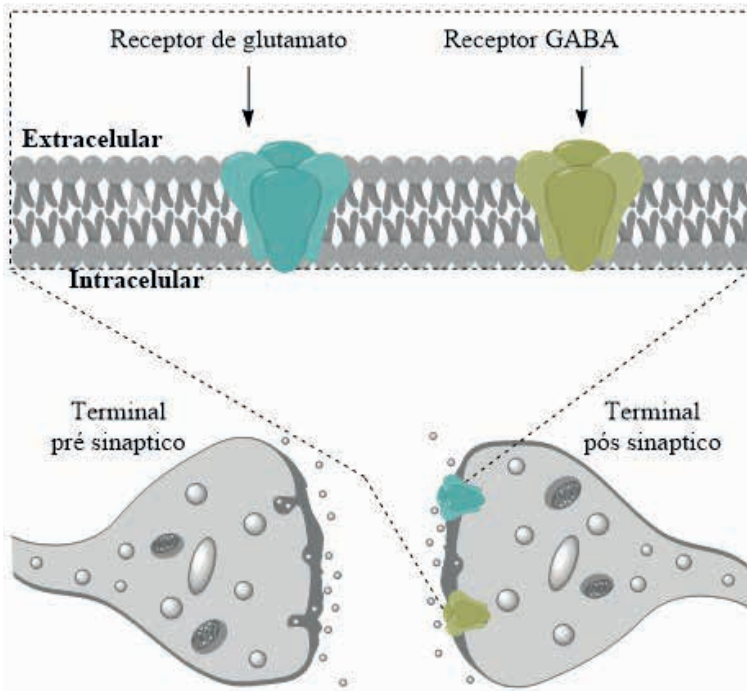
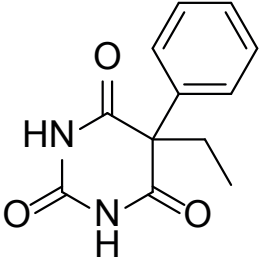
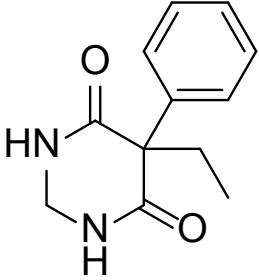
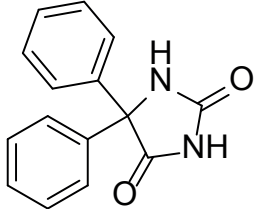
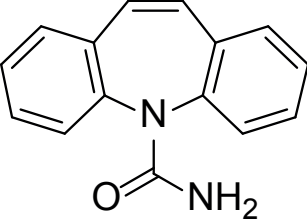


Figura 3: Mecanismos de ação dos anticonvulsivantes.

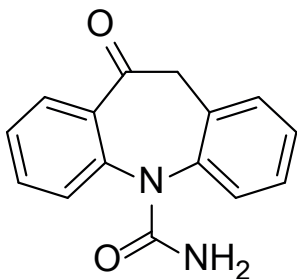
Fonte: Autoria própria.

Tratamentos farmacológicos e mecanismos de ação

O tratamento farmacológico das crises epiléticas começou com barbitúricos e, logo depois, os derivados midazolidina-2,4-diona e pirrolidina-2,5-diona. Posteriormente, o ácido valproico tornou-se o tratamento mais adequado para crises epiléticas inicialmente generalizadas. Depois disso, a carbamazepina e alguns benzodiazepínicos (clonazepam e diazepam) foram indicados para o tratamento das crises epiléticas. Algumas das substâncias descritas anteriormente e que estão no **Quadro 1** foram/são os pilares para o tratamento da epilepsia até a década de 1990 quando apareceu uma nova geração de fármaco da classe dos anticonvulsivantes que inclui o lamotrigina, tiagabina, felbamato, gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam e zonisamida (Bialer, 2012; Loscher *et al.*, 2013).

| Fármacos/Estrutura química | Mecanismo de ação | Referência |
|--|--|-----------------------------------|
| <p>Fenobarbital</p>  | <p>Estabelece ligação com receptor GABA-A que resulta no prolongamento da abertura dos canais de cloreto.</p> | <p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p> |
| <p>Primidona</p>  | <p>Redução da excitabilidade neuronal e alteração do transporte dos canais de sódio e cálcio.</p> | <p>Sun <i>et al.</i> (2009)</p> |
| <p>Fenitoína</p>  | <p>Bloqueio cerebral dos canais de sódio voltagem-dependentes</p> | <p>Hains <i>et al.</i> (2004)</p> |
| <p>Carbamazepina</p>  | <p>Bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes e da descarga neuronal repetitiva que resulta na redução da atividade elétrica cerebral anormal.</p> | <p>Adams <i>et al.</i> (2022)</p> |

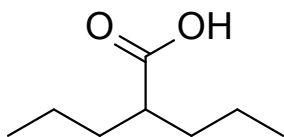
Oxcarbazepina



Bloqueio dos canais de sódio
voltagem-dependentes e da descarga
neuronal repetitiva.

Beydoun *et al.*
(2020)

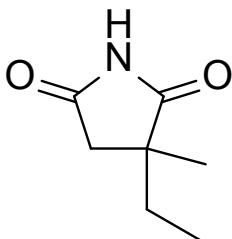
Ácido valproico



Bloqueio dos canais de sódio
voltagem-dependentes e aumento da
síntese de GABA no cérebro.

Coralic *et al.*
(2022)

Etossuximida (zarontin)



Redução das correntes de cálcio do
tipo T nos neurônios talâmicos.

Wang *et al.*
(2019)

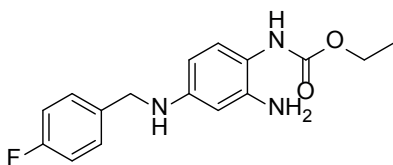
Gabapentina



Bloqueio dos canais de cálcio
voltagem-dependentes.

Ayala-Guerrero
et al. (2019)

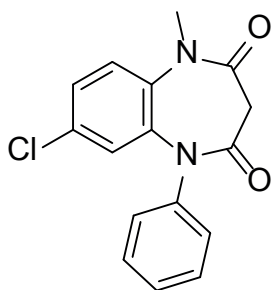
Retigabina



Ativa os canais de potássio voltagem-
dependentes

Nass *et al.*
(2016)

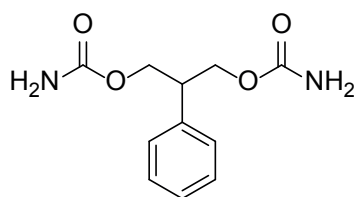
Clobazam



Benzodiazepínico que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA

Klehm *et al.* (2014)

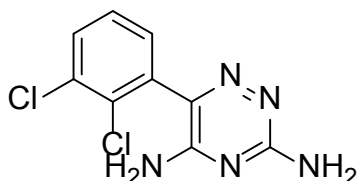
Felbamato



Dicarbamato que aumenta a ação inibitória do neurotransmissor GABA, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes e inibe os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).

Loscher *et al.* (2013)

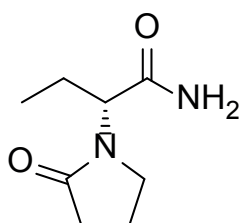
Lamotrigina



Feniltriazina que bloqueio os canais de sódio voltagem-dependentes e receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3)

Wang *et al.* (2019)

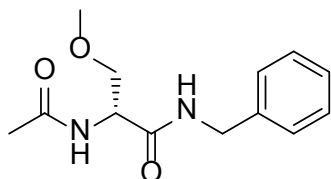
Levetiracetam



Derivado da pirrolidona que atua na liberação de neurotransmissor sináptico por interação com a proteína SV2A da vesícula sináptica

Shi *et al.* (2020)

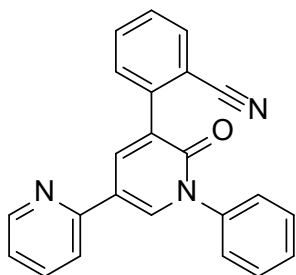
Lacosamida



Aumento seletivo da inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes

Yang *et al.* (2022)

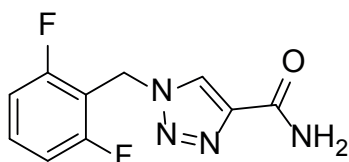
Perampanel



Antagonista não seletivo do receptor glutamatérgico AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolproprionato)

Lavu *et al.* (2022)

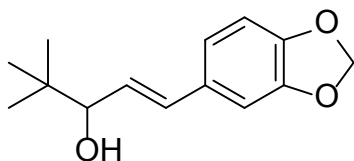
Rufinamida



Prolonga a inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes

Oesch *et al.* (2020)

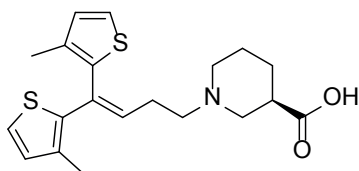
Estiripentol



Inibição da captação GABA nas preparações sinaptossomais e modulador alostérico positivo de receptores GABA

Habermehl *et al.* (2021)

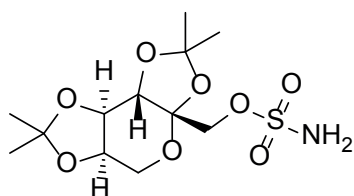
Tiagabina



Inibidor da recaptação GABA que aumenta os níveis extracelulares de GABA

Äikiä *et al.* (2006)

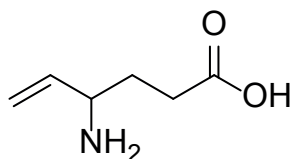
Topiramato



Múltiplos mecanismos como inibição da neurotransmissão mediada pelos receptores glutamato, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes

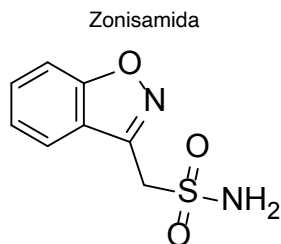
Bai *et al.* (2022)

Vigabatrina



Aumento dos níveis de GABA cerebral por inibição de sua quebra pela enzima GABA-transaminase

Jozwiak *et al.* (2020)



Múltiplos mecanismos como bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente e cálcio voltagem-dependentes e inibição da anidrase carbônica

Matar *et al.* (2009)

Quadro 1: Estruturas químicas de compostos antiepilépticos usados para tratar a epilepsia.

Fonte: Autoria própria.

Os diferentes tipos de crises epilépticas são tratados com a administração de vários medicamentos antiepilépticos. Apesar da disponibilidade atual de mais de 15 medicamentos, 30% dos pacientes ainda sofrem com crises epilépticas refratárias (Gupte-Singh *et al.*, 2018) Além disso, as diversas formas de ação dos agentes antiepilépticos podem causar diversos efeitos indesejados, conforme destacado na Quadro 2. Assim sendo, há uma busca constante por compostos antiepilépticos que sejam mais seletivos e tolerantes. Nessas condições, os produtos naturais originados de plantas, como os terpenos, apresentam diversas propriedades farmacológicas, incluindo antidepressivo, ansiolítico, analgésico, antinociceptivo e anti-inflamatório, em estudos tanto clínicos quanto não clínicos (Nuutinen *et al.*, 2018).

| Antiepilépticos | Efeitos adversos | |
|-----------------|--|--|
| | Neurológico | Outro (s) |
| Ácido valproico | Perda de memória e tremor | Hepatotoxicidade e teratogênico |
| Carbamazepina | Perda de memória e tontura | Náuseas, vômitos e teratogênico |
| Clonazepam | Sonolência, perda de memória e depressão | Sinusite |
| Fenitoína | Sonolência e perda de memória | Hiperplasia gengival e teratogênico |
| Fenobarbital | Sonolência e perda de memória | Erupção cutânea |
| Gabapentina | Sonolência e ataxia | Dores musculares, náuseas e diarreia |
| Lamotrigina | Sonolência e perda de memória, ataxia, boca seca, erupção cutânea, tontura e dor de cabeça | Rinite, náuseas e teratogênico |
| Levetiracetam | Sonolência, tontura e depressão | Erupção cutânea |
| Oxcarbazepina | Sonolência, fadiga e perda de memória | Náuseas, vômitos |
| Pregabalina | Dificuldade de concentração, ataxia e fadiga | Boca seca, edema e ganho de peso |
| Topiramato | Sonolência, tontura, fadiga e dificuldades de aprendizagem | Anorexia, perda de peso e nefrolitíase |

Quadro 2: Efeitos adversos de vários compostos antiepilépticos.

Fonte: Fricke-Galindo *et al.* (2018); Perucca; Gilliam (2012)

Terpenos e sesquiterpenos

Constituídos principalmente de estruturas de hidrocarbonetos, os terpenos ($C_5H_8)_n$ são amplamente encontrados como constituintes de óleos essenciais e são classificados de acordo com o número de unidades de isopreno em monoterpenos (2 unidades), sesquiterpenos (3 unidades), diterpenos (4 unidades), triterpenos (6 unidades) e tetraterpenos (8 unidades de isopreno). A diversidade estrutural dos terpenos são atribuídas as enzimas terpeno sintases que são os agentes que atuam em etapas químicas de ciclização e rearranjo de carbocátions (Rudolf *et al.*, 2020). Especificamente, os sesquiterpenos são sintetizados a partir do farnesil pirofosfato pela sesquiterpeno sintase. Os sesquiterpenos são divididos em grupos quando considerado a sua estrutura química como acíclicas ou cíclicas (Liao *et al.*, 2016).

A biossíntese dos sesquiterpenos pode acontecer tanto pela via do ácido mevalônico quanto pela via do desoxixilulose fosfato (1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato) conforme destacado na **Figura 4** (Chappell; Coates, 2010; Rohdich *et al.*, 2003). Os compostos bioquimicamente ativos isopentenil difosfato ou difosfato de isopentenila e seu isômero difosfato de dimetilalila nas das duas vias sofrem combinações químicas com o precursor sesquiterpênico farnesil pirofosfato. A ionização no carbono 2 do farnesil pirofosfato e a alterações estereoquímicas (configuração E ou Z) da ligação dupla mais próximo do difosfato resulta na formação de cátions farnesílicos (E e Z) e do cátion nerolidila. Modificações químicas devido à redução, oxidação e ciclização a partir dos cátions farnesílicos e nerolidila irão formar diversos sesquiterpenos acíclicos e cíclicos.

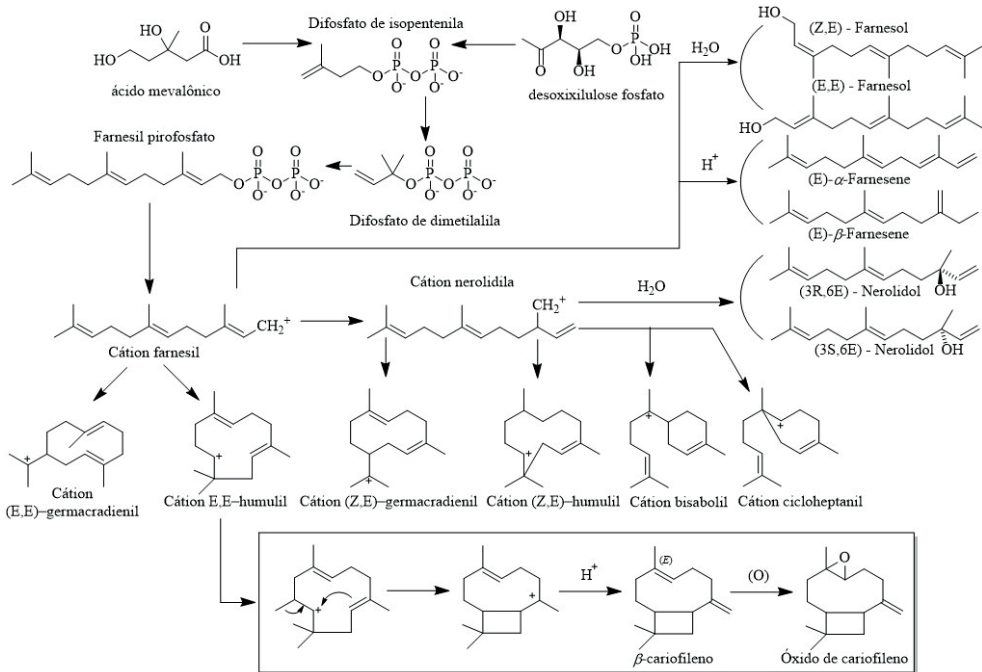


Figura 4: Via geral para biossíntese dos sesquiterpenos com ionização do farnesil pirofosfato e formação do β -cariofileno.

Fonte: Autoria própria.

Entre os sesquiterpenos que são formados conforme a **Figura 4** por ciclização do farnesil pirofosfato, pode ser destacado o β -cariofileno [(1R,4E,9S)-4,11,11-trimetil-8-metilidenebicyclo[7.2.0]undec-4-eno] que está entre os principais constituintes encontrados em alimentos vegetais como orégano (*Origanum vulgare* L.), canela (*Cinnamomum spp.*), pimenta (*Piper nigrum* L.) e cravo (*Eugenia caryophyllata* L.) (GERTSCH *et al.*, 2008; BUCHBAUER; ILIC, 2013). Além disso, o β -cariofileno está entre os principais princípios ativos de óleos essenciais da *Cannabis sativa* L., *Ocimum gratissimum* Linn., *Lantana camara* L., *Cordia verbenaceae* DC., *Spiranthera odoratissima* A. St.-hil., *Croton campestris* A. St.-hil., *Vernonia cinerea* (L.) Less., *Pellia endiviifolia* (Dicks.) Dum., *Murraya paniculata* (L.) Jack. e de várias espécies da *Copaifera* L. (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

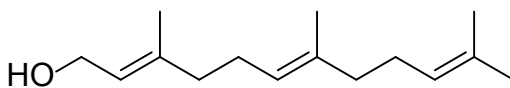
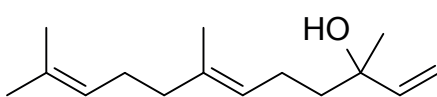
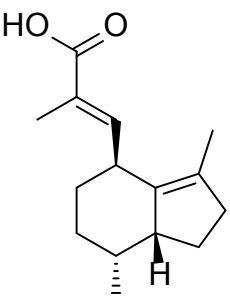
Esse sesquiterpeno bicíclico está na lista dos aditivos alimentares e agentes aromatizantes aprovados pela *United States Food and Drug Administration* (FDA, *Code of Federal Regulations/n*º. 21CFR172.515) e estudos em modelos animais demonstraram atividades farmacológicas que incluem o tratamento do alcoolismo (Al Mansouri *et al.*, 2014), anti-hiperglicêmico (Basha; Sankaranarayanan, 2016), efeito hipolipidêmico (Baldissera *et al.*, 2016), previne a doença hepática gordurosa não alcoólica (Kamikubo *et al.*, 2016), neuroprotetor (Assis *et al.*, 2014), antidepressivo, ansiolítico (Bahi *et al.*, 2014), anticonvulsivante (Liu *et al.*, 2015), anticâncer (Fidy *et al.*, 2016), analgésico (Quintans-

Júnior *et al.*, 2016), antinociceptivo (Paula-Freire *et al.*, 2014), efeito anti-melanogênico (Yang *et al.*, 2015), anti-inflamatório (Cho *et al.*, 2015), antioxidante (AMES-SIBIN *et al.*, 2018) e atua como agonista seletivo do receptor canabinoide do tipo 2 (CB₂) (Askari; Shafiee-Nick, 2019). Devido as suas características aromáticas, o β-cariofileno pode ser utilizado em cosméticos (Sköld *et al.*, 2006).

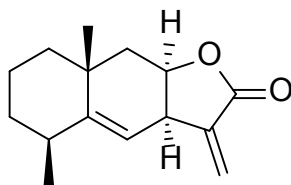
Adicionalmente, estudos além do farmacológico destacaram ausência de toxicidade sub-crônica, nenhuma evidência de mutagenicidade no teste Ames e no teste de micronúcleo em limfócitos humanos, o que reforça que a utilização do β-cariofileno encontrados em vegetais pode conferir potenciais benefícios para a saúde sem apresentar indícios de toxicidade (Di Sotto *et al.*, 2010; Schmitt *et al.*, 2016). Apesar das mais diversas atividades farmacológicas destacadas no parágrafo anterior, o β-cariofileno como hidrocarboneto insaturado apresenta limitações relacionadas a sua baixa solubilidade em água, é volátil e sofre fácil oxidação quando exposto à luz e oxigênio. Essas características físico-químicas resultam em baixa biodisponibilidade do β-cariofileno e consequentemente pode limitar a sua aplicação farmacêutica (Sköld *et al.*, 2006; Pandit; Aqil; Sultana, 2014).

Sesquiterpenos como anticonvulsivantes

Os sesquiterpenos devem ser destacados na busca por opções terapêuticas para a epilepsia, como mostrado no Quadro 3. São estudos com modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* que mostram promissoras atividades anticonvulsivantes.

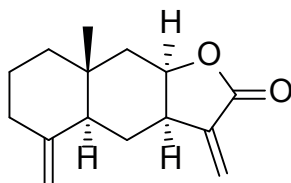
| Sesquiterpenos/Estrutura química | Referência |
|---|--------------------------------|
| <p><i>Farnesol</i></p>  | Araújo et al. (2022) |
| <p><i>Nerolidol</i></p>  | Kaur et al. (2016) |
| <p>Ácido Valerênico</p>  | Torres-Hernández et al. (2015) |

Alantolactona



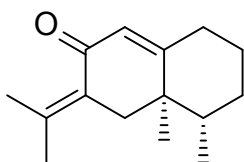
Łuszczki et al. (2014)

Isoalantolactona



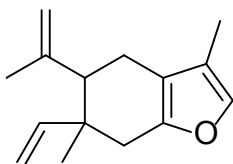
Łuszczki et al. (2014)

Dehidrofuquinona



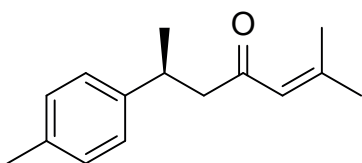
Garlet et al. (2017)

Curzereno



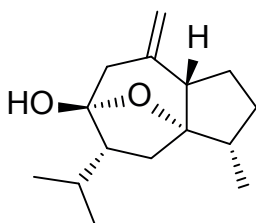
Abbasi et al. (2017)

Ar-turmerona

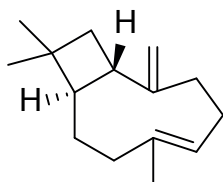


Orellana-Paucar et al. (2013)

Curcumol



Ding et al. (2014)



Quadro 3: Sesquiterpenos com atividades anticonvulsivantes.

Fonte: A autoria própria.

No modelo de convulsão induzido por pilocarpina (350 mg/kg, i.p.) em camundongos *Swiss* machos, o tratamento agudo com farnesol por via oral (v.o.) com as doses de 12,5 e 50 mg/kg aumentaram significativamente a latência para a primeira convulsão e tempo de morte (Araújo *et al.*, 2022). O tratamento intraperitoneal (i.p.) com nerolidol nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/kg em camundongos *Laka* machos resultou em redução significativa do comprometimento neurológico no modelo de convulsão induzido por pentilenotetrazol (modelo *kindling*, 35 mg/kg, i.p.) com resultado semelhante ao valproato de sódio na dose 300 mg/kg (i.p.) (Kaur *et al.*, 2016). Apesar da ausência de avaliação do mecanismo de ação, é possível sugerir que o nerolidol atue por receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que há outros estudos neurofarmacológicos que demonstram o flumazenil bloqueando a atividade deste sesquiterpeno acíclico (Fonsêca *et al.*, 2016).

Com outro modelo de estudo, convulsões induzidas por pentilenotetrazol (0,1–20 mg/ml) em *zebrafish* adulto, a exposição ao ácido valerênico (18,5 µg/ml) aumentou significativamente a latência para a primeira convulsão (Torres-Hernández *et al.*, 2015). Duas lactonas sesquiterpênicas, alantolactona e isoalantolactona, demonstraram atividades anticonvulsivantes em convulsões induzidas pelo eletrochoque máximo (ECM) em camundongos *Swiss* machos após o tratamento intraperitoneal com a dose 300 mg/kg em vários tempos (15, 30, 60 e 120 minutos) (Łuszczki *et al.*, 2014).

Conforme o estudo de Garlet *et al.* (2017), o tratamento agudo com (+)-dehidrofuquinona (10-100 mg/kg, i.p.), princípio ativo da *Acorus tatarinowii* Schott, aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas e tônico-clônicas induzidas por pentilenotetrazol (50 mg/kg, i.p.) em camundongos *Swiss* fêmeas. No mesmo estudo, o flumazenil reverteu a atividade anticonvulsivante de (+)-dehidrofuquinona, indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação. Usando o mesmo quimioconvulsivante, Hintersteiner *et al.* (2014) demonstrou que camundongos da linhagem *C57BL/6* com crises generalizadas do tipo tônico-clônicas apresentaram um aumento do limiar convulsivo após o tratamento com ácido valerênico (49,0 ± 1,8 mg/kg).

Conforme o estudo de Abbasi *et al.* (2017), o *curzereno* (0,1-0,4 mg/kg, i.p.)

aumentou o tempo de latência para crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.) em camundongos *BALB/c* após o tratamento agudo. Na dose de 0,4 mg/kg, o tratamento com *curzereno* resultou em 100% de prevenção de convulsões e mortalidade induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg, i.p.), que foi revertido pelo flumazenil (2 mg/kg, i.p) indicando que os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos podem estar envolvidos no mecanismo de ação.

No modelo experimental com eletrochoque (60 Hz, 50 mA) que gera estimulação elétrica que induz convulsões tônicas e clônicas em camundongos NMRI e no modelo de crises generalizadas induzidas por pentilenotetrazol (infusão de PTZ 7,5 mg/ml) em camundongos machos C57Bl/6, o tratamento com ar-turmerona (1-50 mg/kg) resultou em aumento do limiar convulsivo em ambos os modelos de convulsões (Orellana-Paucar *et al.* 2013).

O estudo de Oliveira *et al.* (2016) demonstrou que o β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) prolongou a latência para crises generalizadas do tipo mioclônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.). Similarmente, os resultados de Oliveira *et al.* (2021) confirmaram que a atividade anticonvulsivante do β -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) em camundongos *Swiss* fêmeas resultou no aumento da latência para convulsões do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (100 mg/kg, i.p.), bem como a latência para a morte. O modelo de convulsão induzida por pilocarpina foi também analisado no mesmo estudo e demonstrou que o tratamento com β -cariofileno (200-400 mg/kg, v.o.) prolongou a latência das convulsões do tipo tônico-clônicas e o tempo para a morte dos camundongos *Swiss* fêmeas. Similarmente, Oliveira *et al.* (2021) demonstrou que o β -cariofileno reduziu a neurotoxicidade da isoniazida que induz estimulação excessiva do sistema nervoso central e convulsões pela depleção da reserva celular de piridoxal-5-fosfato, o que resulta na diminuição dos níveis de GABA.

Para destacar ainda mais a atividade anticonvulsivante do β -cariofileno conforme estudos anteriores, Liu *et al.* (2015) também testou um outro modelo animal de convulsão pela administração de ácido caínico, que é um agonista dos receptores de glutamato usado para reproduzir as características neuropatológicos da epilepsia do lobo temporal em humanos. Nesse estudo não foi determinado a latência das convulsões e o tempo de morte, mas o tratamento de camundongos (não determinou o sexo) por dois dias com β -cariofileno (30-60 mg/kg, i.p.) diminuiu significativamente a frequência das convulsões, bem como a quantidade do óbito de animais. As atividades anticonvulsivantes do β -cariofileno podem possivelmente envolver os receptores benzodiazepínicos/GABAérgicos, uma vez que o pré-tratamento do β -cariofileno com flumazenil (reconhecido antagonista do receptor benzodiazepínico) ou bicuculina (antagonista do receptor GABA_A) reestabeleceu o tempo de latência para a primeira convulsão e morte nos modelos de crises epiléticas induzido por pilocarpina ou pentilenotetrazol quando comparado somente com o grupo controle negativo (tratamento realizado com tween 80 0,05% dissolvido em solução salina 0,9%).

O quimioconvulsivante pilocarpina foi também utilizado no estudo de Mallmann *et al.*

(2022) que confirmou que o β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) no tratamento de 1, 8 e 9 horas tem atividade anticonvulsivante baseado na quantidade de convulsões após o estado de mal epilético (EP) induzidos pela pilocarpina (320 mg/kg, i.p.) em ratos *Wistar* machos. Ressalta ainda que há um estudo que avaliou o potencial efeito sinérgico da atividade anticonvulsivante do β -cariofileno (100 mg/kg, i.p.) junto com pregabalina (40 mg/kg, i.p.) no modelo de crises generalizadas do tipo tônico-clônicas induzidas por PTZ (60 mg/kg, i.p.) em ratos *Wistar* machos. Os resultados obtidos por Costa Sobral *et al.* (2022) destacaram que o tratamento em combinação proporcionou proteção contra crises tônico-clônicas pelo aumento do tempo de latência para as crises induzidas.

CONCLUSÃO

O progresso de estudos com o objetivo de descobrir alternativas farmacológicas inovadoras para o tratamento da epilepsia é um desafio constante no século XXI. Conforme o estudo atual, os produtos naturais como os sesquiterpenos são potenciais opções farmacológicas, já que podem ser usados por diferentes mecanismos de ação e ainda apresentam um baixo índice toxicológico tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J.; JANULEWICZ, P. A.; MACKLIN, E. A.; DHILLON, R.; PHILLIPS, C.; SCHOMER, D. L.; TOSCHES, W. A.; CARLSON, J. M.; HOLMES, L. B. Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin. **Epilepsy & Behavior**, v. 127, p. 108533, 2022.
- ABBASI, N.; MOHAMMADPOUR, S.; KARIMI, E.; AIDY, A.; KARIMI, P.; AZIZI, M.; ASADOLLAHI, K. Protective effects of *Smyrniurn cordifolium* boiss essential oil on pentylenetetrazol-induced seizures in mice: involvement of benzodiazepine and opioid antagonists. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 31, n. 3, p. 683-689, 2017.
- ÄIKIÄ, M.; JUTILA, L.; SALMENPERÄ, T.; MERVAALA, E.; KÄLVIÄINEN, R. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 8, n. 4, p. 750-755, 2006.
- AL MANSOURI, S.; OJHA, S.; AL MAAMARI, E.; AL AMERI, M.; NURULAIN, S. M.; BAH, A. The cannabinoid receptor 2 agonist, β -caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 124, n. 0, p. 260-268, 2014.
- ALMUTAIRI, M. S.; LEENARAJ, D. R.; GHABBOUR, H. A.; JOE, I. H.; ATTIA, M. I. Spectroscopic identification, structural features, Hirshfeld surface analysis and molecular docking studies on stiripentol: An orphan antiepileptic drug. **Journal of Molecular Structure**, v. 1180, p. 110-118, 2019.
- AMES-SIBIN, A. P.; BARIZÃO, C. L.; CASTRO-GHIZONI, C. V.; SILVA, F. M. S.; SÁ-NAKANISHI, A. B.; BRACHT, L.; BERSANI-AMADO, C. A.; MARÇAL-NATALI, M. R.; BRACHT, A.; COMAR, J. F. β -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 12, p. 10262-10277, 2018.

ARAÚJO DELMONDES, G. D.; PEREIRA LOPES, M. J.; ARAÚJO, I. M.; DE SOUSA BORGES, A.; BATISTA, P. R.; MELO COUTINHO, H. D.; ALENCAR DE MENEZES, I. R.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BEZERRA FELIPE, C. F.; KERNTOPF, M. R. Possible mechanisms involved in the neuroprotective effect of Trans,trans-farnesol on pilocarpine-induced seizures in mice. **Chemico-Biological Interactions**, v. 365, p. 110059, 2022

ASKARI, V. R.; SHAFIEE-NICK, R. Promising neuroprotective effects of β -caryophyllene against LPS-induced oligodendrocyte toxicity: A mechanistic study. **Biochemical Pharmacology**, v. 159, p. 154-171, 2019.

ASSIS, L. C.; STRALIOTTO, M. R.; ENGEL, D.; HORT, M. A.; DUTRA, R. C.; DE BEM, A. F. β -Caryophyllene protects the C6 glioma cells against glutamate-induced excitotoxicity through the Nrf2 pathway. **Neuroscience**, v. 279, p. 220-231, 2014.

BAI, Y.-F.; ZENG, C.; JIA, M.; XIAO, B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. **Seizure**, v. 98, p. 51-56, 2022.

BAHI, A.; ALMANSOURI, S.; ALMEMARI, E.; ALAMERI, M.; NURULAIN, S. M.; OJHA, S. β -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. **Physiology & Behavior**, v. 135, n. 2, p. 119-124, 2014.

BALDISSERA, M. D.; SOUZA, C. F.; GRANDO, T. H.; DOLESKI, P. H.; BOLIGON, A. A.; STEFANI, L. M.; MONTEIRO, S. G. Hypolipidemic effect of β -caryophyllene to treat hyperlipidemic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, p. 1-9, 2016.

BASHA, R. H.; SANKARANARAYANAN, C. β -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 245, p. 50-58, 2016.

BERG, A. T.; BERKOVIC, S. F.; BRODIE, M. J.; BUCHHALTER, J.; CROSS, J. H.; VAN EMDE BOAS, W.; ENGEL, J.; FRENCH, J.; GLAUSER, T. A.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D.; PLOUIN, P.; SCHEFFER, I. E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BIALER, M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 10, p. 887-895, 2012.

BONZANNI, M.; DIFRANCESCO, J. C.; MILANESI, R.; CAMPOSTRINI, G.; CASTELLOTTI, B.; BUCCHI, A.; BARUSCOTTI, M.; FERRARESE, C.; FRANCESCHETTI, S.; CANAFOGLIA, L.; RAGONA, F.; FRERI, E.; LABATE, A.; GAMBARDELLA, A.; COSTA, C.; RIVOLTA, I.; GELLERA, C.; GRANATA, T.; BARBUTI, A.; DIFRANCESCO, D. A novel de novo HCN1 loss-of-function mutation in genetic generalized epilepsy causing increased neuronal excitability. **Neurobiology of Disease**, v. 118, p. 55-63, 2018.

BOTROS, S.; KHALIL, N. A.; NAGUIB, B. H.; EL-DASH, Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 57-63, 2013.

BRUNO, E.; BARTOLONI, A.; ZAMMARCHI, L.; STROHMEYER, M.; BARTALESI, F.; BUSTOS, J. A.; SANTIVÁÑEZ, S.; GARCÍA, H. H.; NICOLETTI, A.; THE, C. P. S. G. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 10, p. e2480, 2013.

BUCHBAUER, G.; ILIC, A. Biological Activities of Selected Mono- and Sesquiterpenes: Possible Uses in Medicine. In: RAMAWAT, K. G. e MÉRILLON, J.-M. (Ed.). **Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. p.4109-4159.

CHAPPELL, J.; COATES, R. M. 1.16 - Sesquiterpenes. In: LIU, H.-W. e MANDER, L. (Ed.). **Comprehensive Natural Products II**. Oxford: Elsevier, 2010. p.609-641.

CHAMBERS, C.; SCHAEFER, C. 2.10 - Epilepsy and antiepileptic medications. In: SCHAEFER, C.; PETERS, P. e MILLER, R. K. (Ed.). **Drugs During Pregnancy and Lactation (Third Edition)**. San Diego: Academic Press, 2015. p.251-291.

CHANG, R. S.-K.; LEUNG, C. Y. W.; HO, C. C. A.; YUNG, A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 116, n. 10, p. 736-741, 2017.

CHOI, DENNIS W.; ARMITAGE, R.; BRADY, LINDA S.; COETZEE, T.; FISHER, W.; HYMAN, S.; PANDE, A.; PAUL, S.; POTTER, W.; ROIN, B.; SHERER, T. Medicines for the Mind: Policy-Based “Pull” Incentives for Creating Breakthrough CNS Drugs. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 554-563, 2014.

CORALIC, Z.; KAPUR, J.; OLSON, K. R.; CHAMBERLAIN, J. M.; OVERBEEK, D.; SILBERGLEIT, R. Treatment of Toxin-Related Status Epilepticus With Levetiracetam, Fosphenytoin, or Valproate in Patients Enrolled in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. **Annals of Emergency Medicine**, v. 80, n. 3, p. 194-202, 2022.

DEMARQUAY, G.; RHEIMS, S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. **Revue Neurologique**, v. 177, n. 7, p. 791-800, 2021.

DING, J.; WANG, J.-J.; HUANG, C.; WANG, L.; DENG, S.; XU, T.-L.; GE, W.-H.; LI, W.-G.; LI, F. Curcuminol from *Rhizoma Curcumae* suppresses epileptic seizure by facilitation of GABA(A) receptors. **Neuropharmacology**, v. 81, p. 244-255, 2014.

DI SOTTO, A.; MAZZANTI, G.; CARBONE, F.; HRELIA, P.; MAFFEI, F. Inhibition by β -caryophyllene of ethyl methanesulfonate-induced clastogenicity in cultured human lymphocytes. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 699, n. 1–2, p. 23-28, 2010.

DÖRING, J. H.; LAMPERT, A.; HOFFMANN, G. F.; RIES, M. Thirty Years of Orphan Drug Legislation and the Development of Drugs to Treat Rare Seizure Conditions: A Cross Sectional Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 8, p. e0161660, 2016.

FALCO-WALTER, J. J.; SCHEFFER, I. E.; FISHER, R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 73-79, 2018.

FIDYT, K.; FIEDOROWICZ, A.; STRZAŁA, L.; SZUMNY, A. β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide—natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, Hoboken, v. 5, n. 10, p. 3007-3017, 2016.

FISHER, R. S.; BOAS, W. V. E.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL JR., J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; D'SOUZA, C.; FRENCH, J. A.; HAUT, S. R.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; SCHULZE-BONHAGE, A.; SOMERVILLE, E.; SPERLING, M.; YACUBIAN, E. M.; ZUBERI, S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 531-542, 2017a.

FISHER, R. S.; CROSS, J. H.; FRENCH, J. A.; HIGURASHI, N.; HIRSCH, E.; JANSEN, F. E.; LAGAE, L.; MOSHÉ, S. L.; PELTOLA, J.; ROULET PEREZ, E.; SCHEFFER, I. E.; ZUBERI, S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017b.

FONSÊCA, D. V.; SALGADO, P. R. R.; DE CARVALHO, F. L.; SALVADORI, M. G. S. S.; PENHA, A. R. S.; LEITE, F. C.; BORGES, C. J. S.; PIUVEZAM, M. R.; PORDEUS, L. C. D. M.; SOUSA, D. P.; ALMEIDA, R. N. Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity: involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 1, p. 14-22, 2016.

GARLET, Q. I.; PIRES, L. D. C.; MILANESI, L. H.; MARAFIGA, J. R.; BALDISSEROTTO, B.; MELLO, C. F.; HEINZMANN, B. M. (+)-Dehydrofukinone modulates membrane potential and delays seizure onset by GABA_A receptor-mediated mechanism in mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 332, p. 52-63, 2017.

GERTSCH, J.; LEONTI, M.; RADUNER, S.; RACZ, I.; CHEN, J.-Z.; XIE, X.-Q.; ALTMANN, K.-H.; KARSAK, M.; ZIMMER, A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 26, p. 9099-9104, 2008.

GOZUBATIK-CELIK, G.; OZKARA, C.; ULUSOY, C.; GUNDUZ, A.; DELIL, S.; YENI, N.; TUZUN, E. Anti-Neuronal Autoantibodies in Both Drug Responsive and Resistant Focal Seizures with Unknown Cause. **Epilepsy Research**, v. 135, p. 131-136, 2017.

GREEN, J. L.; DOS SANTOS, W. F.; FONTANA, A. C. K. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development. **Biochemical Pharmacology**, v. 193, p. 114786, 2021.

GUPTE-SINGH, K.; WILSON, J. P.; BARNER, J. C.; RICHARDS, K. M.; RASCATI, K. L.; HOVINGA, C. Patterns of antiepileptic drug use in patients with potential refractory epilepsy in Texas Medicaid. **Epilepsy & Behavior**, v. 87, p. 108-116, 2018.

HABERMEHL, L.; MROSS, P. M.; KRAUSE, K.; IMMISCH, I.; CHIRU, D.; ZAHNERT, F.; GORNY, I.; STRZELCZYK, A.; ROSENOW, F.; MÖLLER, L.; MENZLER, K.; KNAKE, S. Stiripentol in the treatment of adults with focal epilepsy- a retrospective analysis. **Seizure**, v. 88, p. 7-11, 2021.

HINTERSTEINER, J.; HAIDER, M.; LUGER, D.; SCHWARZER, C.; REZNICEK, G.; JÄGER, W.; KHOM, S.; MIHOVILOVIC, M. D.; HERING, S. Esters of valerianic acid as potential prodrugs. **Eur J Pharmacol**, v. 735, n. 100, p. 123-31, 2014.

IDRIS, A.; ALABDALJABAR, M. S.; ALMIRO, A.; ALSURAIMI, A.; DAWALIBI, A.; ABDULJAWAD, S.; ALKHATEEB, M. Prevalence, incidence, and risk factors of epilepsy in arab countries: A systematic review. **Seizure**, v. 92, p. 40-50, 2021.

IP, Q.; MALONE, D. C.; CHONG, J.; HARRIS, R. B.; LABINER, D. M. An update on the prevalence and incidence of epilepsy among older adults. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 107-112, 2018.

- JOHNSON, E. L. Seizures and Epilepsy. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 309-324, 2019.
- JOZWIAK, S.; KOTULSKA, K.; WONG, M.; BEBIN, M. Modifying genetic epilepsies – Results from studies on tuberous sclerosis complex. **Neuropharmacology**, v. 166, p. 107908, 2020.
- LAVU, A.; ABOULATTA, L.; ABOU-SETTA, A. M.; ALOUD, B.; ASKIN, N.; RABBANI, R.; SHOUMAN, W.; ZARYCHANSKI, R.; ELTONSY, S. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Seizure**, v. 102, p. 54-60, 2022.
- LIAO, P.; HEMMERLIN, A.; BACH, T. J.; CHYE, M.-L. The potential of the mevalonate pathway for enhanced isoprenoid production. **Biotechnology Advances**, v. 34, n. 5, p. 697-713, 2016.
- LEE, S.-A.; JEON, J. Y.; NO, S.-K.; PARK, H.; KIM, O.-J.; KWON, J.-H.; JO, K.-D. Factors contributing to anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 88, p. 325-331, 2018.
- LIU, H.; SONG, Z.; LIAO, D.; ZHANG, T.; LIU, F.; ZHUANG, K.; LUO, K.; YANG, L. Neuroprotective Effects of Trans-Caryophyllene Against Kainic Acid Induced Seizure Activity and Oxidative Stress in Mice. **Neurochemical Research**, v. 40, n. 1, p. 118-123, 2015.
- LOSCHER, W.; KLITGAARD, H.; TWYMAN, R. E.; SCHMIDT, D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. **Nat Rev Drug Discov**, v. 12, n. 10, p. 757-776, 2013.
- ŁUSZCZKI, J. J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 2, p. 197-216, 2009.
- ŁUSZCZKI, J. J.; MARZĘDA, E.; KONDRAT-WRÓBEL, M.; FLOREK-ŁUSZCZKI, M. Alantolactone and isoalantolactone suppress maximal electroshock-induced tonic seizures in mice. **Journal of Pre-Clinical and Clinical Research**, v. 8, n. 1, p. 9-12, 2014.
- KAMIKUBO, R.; KAI, K.; TSUJI-NAITO, K.; AKAGAWA, M. β -Caryophyllene attenuates palmitate-induced lipid accumulation through AMPK signaling by activating CB2 receptor in human HepG2 hepatocytes. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 60, n. 10, p. 2228-2242, 2016.
- KANG, J.-Q. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. **Epilepsy Research**, v. 137, p. 9-18, 2017.
- KAUR, D.; PAHWA, P.; GOEL, R. K. Protective Effect of Nerolidol Against Pentylenetetrazol-Induced Kindling, Oxidative Stress and Associated Behavioral Comorbidities in Mice. **Neurochem Res**, v. 41, n. 11, p. 2859-2867, 2016.
- KOSTEV, K.; WU, T.; WANG, Y.; CHAUDHURI, K.; TANISLAV, C. Predicting the risk of stroke in patients with late-onset epilepsy: A machine learning approach. **Epilepsy & Behavior**, v. 122, p. 108211, 2021.
- KLEHM, J.; THOME-SOUZA, S.; SÁNCHEZ FERNÁNDEZ, I.; BERGIN, A. M.; BOLTON, J.; HARINI, C.; KADISH, N. E.; LIBENSON, M.; PETERS, J.; PODURI, A.; ROTENBERG, A.; TAKEOKA, M.; BOURGEOIS, B.; LODDENKEMPER, T. Clobazam: Effect on Frequency of Seizures and Safety Profile in Different Subgroups of Children With Epilepsy. **Pediatric Neurology**, v. 51, n. 1, p. 60-66, 2014.

- MATAR, N.; JIN, W.; WRUBEL, H.; HESCHELER, J.; SCHNEIDER, T.; WEIERGRÄBER, M. Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels. **Epilepsy Research**, v. 83, n. 2, p. 224-234, 2009.
- NASS, R. D.; KURTH, C.; KULL, A.; GRAF, W.; KASPER, B.; HAMER, H. M.; STRZELCZYK, A.; ELGER, C. E.; STEINHOFF, B. J.; SURGES, R.; ROSENOW, F. Adjunctive retigabine in refractory focal epilepsy: Postmarketing experience at four tertiary epilepsy care centers in Germany. **Epilepsy & Behavior**, v. 56, p. 54-58, 2016.
- NUUTINEN, T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 198-228, 2018.
- OESCH, G.; BOZARTH, X. L. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. **Epilepsy Research**, v. 168, p. 106211, 2020.
- OLIVEIRA, L. S. O.; DOS SANTOS C. L DA SILVA, P. A.; FEITOSA, M. C.; CASTRO ALMEIDA, R. F. Anticonvulsant, Anxiolytic and Antidepressant Properties of the β -caryophyllene in Swiss Mice: Involvement of Benzodiazepine-GABAergic, Serotonergic and Nitrergic Systems. **Current Molecular Pharmacology**, v. 14, n. 1, p. 36-51, 2021.
- ORELLANA-PAUCAR, A. M.; AFRIKANOVA, T.; THOMAS, J.; AIBULDINOV, Y. K.; DEHAEN, W.; DE WITTE, P. A.; ESGUERRA, C. V. Insights from zebrafish and mouse models on the activity and safety of ar-turmerone as a potential drug candidate for the treatment of epilepsy. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81634, 2013.
- PANDIT, J.; AQIL, M.; SULTANA, Y. 14 - Nanoencapsulation technology to control release and enhance bioactivity of essential oils. In: GRUMEZESCU, A. M. (Ed.). **Encapsulations**: Academic Press, 2016. p.597-640.
- PAULA-FREIRE, L. I. G.; ANDERSEN, M. L.; GAMA, V. S.; MOLSKA, G. R.; CARLINI, E. L. A. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice. **Phytomedicine**, v. 21, n. 3, p. 356-362, 2014.
- QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ARAÚJO, A. A. S.; BRITO, R. G.; SANTOS, P. L.; QUINTANS, J. S. S.; MENEZES, P. P.; SERAFINI, M. R.; SILVA, G. F.; CARVALHO, F. M. S.; BROGDEN, N. K.; SLUKA, K. A. β -caryophyllene, a dietary cannabinoid, complexed with β -cyclodextrin produced anti-hyperalgesic effect involving the inhibition of Fos expression in superficial dorsal horn. **Life Sciences**, v. 149, p. 34-41, 2016.
- REDDY, D. S.; VOLKMER, R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. **Seizure**, v. 52, p. 176-181, 2017.
- RUDOLF, J. D.; CHANG, C.-Y. Terpene synthases in disguise: enzymology, structure, and opportunities of non-canonical terpene synthases. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 3, p. 425-463, 2020.
- SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B.; FRENCH, J.; GUILHOTO, L.; HIRSCH, E.; JAIN, S.; MATHERN, G. W.; MOSHÉ, S. L.; NORDLI, D. R.; PERUCCA, E.; TOMSON, T.; WIEBE, S.; ZHANG, Y.-H.; ZUBERI, S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SCHMITT, D.; LEVY, R.; CARROLL, B. Toxicological Evaluation of β -Caryophyllene Oil. **International Journal of Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 558-567, 2016. SKÖLD, M.; KARLBERG, A.-T.; MATURA, M.; BÖRJE, A. The fragrance chemical β -caryophyllene - air oxidation and skin sensitization. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 4, p. 538-545, 2006.

SHI, K.-L.; GUO, J.-X.; ZHAO, H.-M.; HONG, H.; YANG, C.-Z.; WU, Y.-H.; DU, L.-J. The effect of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy on thyroid hormones and bone metabolism in children with epilepsy: A prospective study. **Epilepsy & Behavior**, v. 113, p. 107555, 2020.

SUN, M. Z.; DECKERS, C. L. P.; LIU, Y. X.; WANG, W. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. **Seizure**, v. 18, n. 2, p. 90-93, 2009.

TEKIN, U.; TEKIN, E.; UÇAR, H. N. Irritability and its relationship with psychosocial symptoms and quality of life in adolescents with epilepsy receiving levetiracetam therapy: A case-control study. **Epilepsy & Behavior**, v. 135, p. 108877, 2022.

TORRES-HERNÁNDEZ, B. A.; DEL VALLE-MOJICA, L. M.; ORTÍZ, J. G. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of Pentylenetetrazole (PTZ)-Induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 228, 2015.

VARNADO, S.; PRICE, D. Basics of modern epilepsy classification and terminology. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 50, n. 11, p. 100891, 2020.

WANG, J.; CHEN, Y.; WANG, Q.; VAN LUIJTELAAR, G.; SUN, M. The effects of lamotrigine and ethosuximide on seizure frequency, neuronal loss, and astrogliosis in a model of temporal-lobe epilepsy. **Brain Research**, v. 1712, p. 1-6, 2019.

YANG, C. H.; HUANG, Y. C.; TSAI, M. L.; CHENG, C. Y.; LIU, L. L.; YEN, Y. W.; CHEN, W. L. Inhibition of melanogenesis by β -caryophyllene from lime mint essential oil in mouse B16 melanoma cells. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, n. 5, p. 550-554, 2015.

YANG, C.; YANG, Y.; PENG, Y.; ZHANG, L.; YU, D. Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsy & Behavior**, v. 134, p. 108781, 2022.

ZHANG, H.; ZHONG, R.; CHEN, Q.; GUO, X.; HAN, Y.; ZHANG, X.; LIN, W. Depression severity mediates the impact of perceived stigma on quality of life in patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, v. 125, p. 108448, 2021.