

**MARIA ANA DE SERPA E PAÇO**

**FÁRMACOS ANTIEPILÉTICOS: PAPEL DOS  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA RESPOSTA À  
TERAPÊUTICA**

**Orientador: Prof. Doutor João Guilherme Costa**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2018**

**MARIA ANA DE SERPA E PAÇO**

**FÁRMACOS ANTIEPILÉTICOS: PAPEL DOS  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA RESPOSTA À  
TERAPÊUTICA**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 26 de abril de 2019, perante júri nomeado pelo Despacho de Nomeações nº 26/2019, de 29 de janeiro de 2019, com a seguinte composição:

**Presidente:** Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

**Arguente:** Prof<sup>a</sup>. Doutora Ana Sofia Fernandes

**Orientador:** Prof. Doutor João Guilherme Costa

**Vogais:** Prof<sup>a</sup> Ana Mirco (especialista ULHT)

Prof<sup>a</sup>. Dulce Santos (especialista ULHT)

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2018**

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço ao Professor Doutor João Guilherme Costa por toda a orientação e motivação, bem como pelo interesse e disponibilidade que demonstrou ao longo da realização deste trabalho.

Em seguida, e uma vez que esta dissertação representa a finalização de um percurso de 5 anos, gostaria de agradecer a todos aqueles que para ele contribuíram.

Assim, agradeço em primeiro lugar à minha família, por todo o apoio e motivação que me deram. Agradeço à minha irmã por todo o companheirismo e paciência nos momentos difíceis. Agradeço à minha mãe por ter possibilitado a realização desta etapa da minha vida e por todo o incentivo e apoio incondicional que me tem prestado ao longo da vida.

Por fim, agradeço aos meus colegas que me acompanharam e ajudaram ao longo deste percurso, em particular à Maria Teresa Costa, por toda a sua amizade e ajuda, e por me ter acompanhado nos bons e nos maus momentos, desde o primeiro dia.

## Resumo

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns no mundo, afetando cerca de 50 milhões de pessoas. Esta doença caracteriza-se pela existência de uma predisposição permanente para a ocorrência de crises epiléticas, que deriva de um processo de epileptogénese que ocorre no cérebro, a partir de diferentes mecanismos.

O tratamento da epilepsia é feito com recurso a fármacos antiepiléticos com ação anticonvulsivante, que atuam no controlo sintomático da doença. Cerca de um terço dos doentes continua a sofrer de crises, apesar da toma correta dos fármacos, sendo as causas da farmacoresistência ainda desconhecidas, pensando-se que possam estar associadas a fatores genéticos. Um grande número de doentes desenvolve reações adversas, entre as quais a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, que apesar de pouco frequentes conduzem a uma taxa de mortalidade elevada.

De modo a melhorar a resposta à terapêutica pretende-se implementar os princípios da medicina de precisão na prática clínica, isto é, escolher o tratamento mais adequado aos doentes, com base nas suas características individuais. Assim, têm sido realizados vários estudos na área da Farmacogenómica, na tentativa de identificar polimorfismos genéticos associados à redução da eficácia dos fármacos e ao aumento da suscetibilidade a reações adversas. Um desses exemplos é a recomendação para a identificação do alelo HLA-B\*1502, em indivíduos de descendência asiática, devido ao elevado risco de desenvolvimento de reações adversas cutâneas graves.

**Palavras-chave:** Epilepsia, Antiepiléticos, Polimorfismos, Farmacogenómica, Medicina de precisão

## Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological diseases worldwide, affecting about 50 million people. This disease is characterized by the existence of a permanent predisposition for the occurrence of epileptic seizures, which derives from an epileptogenesis process that occurs in the brain, as a result of different mechanisms.

The treatment of epilepsy is performed with antiepileptic drugs with anticonvulsive action, which act in the symptomatic control of the disease. About one third of patients continue to experience seizures, despite the correct intake of drugs and, the causes of drug resistance are still unknown, are thought to be associated with genetic factors. A large number of patients develop adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, which, although uncommon, lead to a high mortality rate.

In order to improve the response to therapy, it is intended to implement the principles of precision medicine in clinical practice, that is, to choose the most appropriate treatment for patients based on their individual characteristics. Therefore, several studies have been carried out in the field of Pharmacogenomics, in an attempt to identify genetic polymorphisms associated with the reduction of drug efficacy and the increased susceptibility to adverse reactions. One such example is the recommendation for the identification of the HLA-B\*1502 allele in people with Asian ancestry, due to the high risk of developing severe cutaneous adverse reactions.

**Keywords:** Epilepsy, Antiepileptic drugs, Polymorphisms, Pharmacogenomics, Precision medicine

## Abreviaturas, siglas e símbolos

**ANKK1** – *Ankyrin repeat and kinase domain containing 1*

**AMPA** – Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

**ATP** – Adenosina trifosfato

**ABC** – *ATP-binding cassette*

**ABCB1** – *ATP-binding cassette subfamily B member 1*

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**BHE** – Barreira hemato-encefálica

**Ca<sup>2+</sup>** – Cálcio

**Cl<sup>-</sup>** – Cloro

**CPS1** – Carbamoilfosfato sintetase 1

**CYP** – Citocromo P450

**DRESS** – Síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

**EEG** – Eletroencefalograma

**EH** – Epóxido hidrolase

**FDA** – Food and Drug Administration

**FMO** – Monooxigenase contendo flavina

**GABA** – Ácido gama-amonibutírico

**GABARG2** – Subunidade  $\gamma$ 2 do recetor GABA<sub>A</sub>

**GAT-1** – Transportador 1 do GABA

**GLUL** – Glutamina sintetase

**GLUT-1** – Transportador tipo 1 da glucose

**GST** – Glutathiona-S-transferase

**G6PD** – Glucose-6-fosfato desidrogenase

**HIV** – Vírus da imunodeficiência humana

**HLA** – Complexo antigénio leucocitário humano

**ILAE** – Liga Internacional Contra a Epilepsia

**K<sup>+</sup>** – Potássio

**LEP** – Recetor da leptina

**MCT** – Triglicéridos de cadeia média

**MDR1** – *Multidrug resistance protein*

**mEH1** – Epóxido hidrolase mitocondrial

**MHC** – Complexo major de histocompatibilidade

**MRP2** – *Multi-drug resistance associated protein 2*

**MT** – Metiltransferases

**mTOR** – Proteína alvo da rapamicina nos mamíferos

**Na<sup>+</sup>** – Sódio

**NAT** – N-acetiltransferases

**NIH** – National Institutes of Health

**NMDA** – N-metil-D-aspartato

**OCTN1** – Transportador de catiões orgânicos

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PDHD** – Deficiência em piruvato desidrogenase

**SJS** – Síndrome de Stevens-Johnson

**SNC** – Sistema nervoso central

**SNP** – Polimorfismo de nucleótido único

**SOD2** – Superóxido dismutase 2

**SULT** – Sulfotransferase

**SV2A** – Proteína 2A da vesícula sináptica

**TEN** – Necrólise epidérmica tóxica

**UDP** – Uridina difosfato

**UGT** – UDP-glucuronosiltransferase

## Índice

1. Introdução.....	1
2. Farmacogenómica .....	3
2.1. Medicina de precisão.....	4
.....	5
2.1.1. Vantagens da utilização da farmacogenómica na medicina de precisão.....	5
2.2. Importância da aplicação da farmacogenómica na epilepsia .....	7
3. Epilepsia.....	10
3.1. Epidemiologia.....	11
3.2. Mecanismos fisiopatológicos .....	13
3.2.1. Atividade neuronal normal .....	13
3.2.2. Alterações neuronais presentes na epilepsia .....	16
3.3. Tipos de crises epiléticas .....	20
3.3.1. Nota Histórica .....	20
3.3.2. Crises parciais/focais .....	21
3.3.3. Crises generalizadas .....	23
3.3.4. Terminologia utilizada na descrição das crises epiléticas.....	23
3.3.5. Tipos de epilepsias .....	26
3.3.6. Estado de mal epilético .....	26
3.4. Síndromes epiléticos .....	27
3.5. Causas e etiologias da epilepsia .....	28
3.6. Diagnóstico .....	29
4. Abordagens terapêuticas .....	34
4.1. Terapêutica farmacológica .....	34
4.1.1. Nota histórica.....	36
4.1.2. Mecanismos de ação .....	37
4.1.3. Farmacocinética.....	40
4.2. Terapêutica não farmacológica .....	51

4.2.1. Dieta cetogénica .....	51
4.2.2. Estimulação do nervo vago .....	54
4.2.3. Estimulação cerebral profunda.....	55
4.2.4. Cirurgia cerebral .....	56
5. Polimorfismos genéticos .....	57
5.1. Influência dos polimorfismos na eficácia e segurança dos fármacos .....	58
5.1.1. Polimorfismos que afetam a farmacocinética .....	59
5.1.2. Polimorfismos que afetam a farmacodinâmica .....	69
5.1.3. Polimorfismos que afetam a segurança dos antiepiléticos .....	72
6. Aplicação clínica atual da farmacogenómica na epilepsia e perspetivas futuras .....	80
6.1. Aplicação clínica atual .....	80
6.2. Perspetivas futuras.....	82
7. Conclusão.....	83
8. Bibliografia .....	85

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Diferença entre a medicina de precisão e a medicina tradicional .....	5
<b>Figura 2</b> – Processo normal de transmissão sináptica .....	15
<b>Figura 3</b> – EEG de um doente com epilepsia do lobo temporal esquerdo (a) e de um doente com epilepsia generalizada (b) .....	32
<b>Figura 4</b> – Alvos terapêuticos de alguns fármacos antiepiléticos.....	40
<b>Figura 5</b> – Constituição da BHE .....	41
<b>Figura 6</b> – Dispositivo de estimulação do nervo vago.....	54
<b>Figura 7</b> – Manifestações clínicas da SJS e TEN.....	75

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Lista de neurotransmissores e os seus efeitos no Sistema nervoso central (SNC) .....	15
<b>Tabela 2</b> – Classificações dos diferentes tipos de crises epiléticas referentes a 1981 e 2017, incluindo a revisão de conceitos e terminologia de 2010 elaboradas pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE.....	25
<b>Tabela 3</b> – Classificação das epilepsias de acordo com a ILAE .....	26
<b>Tabela 4</b> – Reações catalisadas pelas enzimas envolvidas nas biotransformações de fase I e fase II.....	44
<b>Tabela 5</b> – Fenótipos do citocromo P450 e suas consequências .....	45
<b>Tabela 6</b> – Antiepiléticos aprovados no tratamento da epilepsia .....	47
<b>Tabela 7</b> – Principais mecanismos biológicos dos corpos cetónicos ao nível do SNC e principais reações adversas associadas à dieta cetogénica e formas de controlo das mesmas .....	53
<b>Tabela 8</b> – Polimorfismos nas enzimas metabolizadores dos antiepiléticos e suas consequências.....	65
<b>Tabela 9</b> – Polimorfismos genéticos nas proteínas de transporte de fármacos com possível impacto na resposta à terapêutica .....	69
<b>Tabela 10</b> – Polimorfismos genéticos nos alvos terapêuticos com possível impacto na resposta à terapêutica .....	72
<b>Tabela 11</b> – Alelos dos genes HLA e CYP2C9 associados à ocorrência de reações adversas cutâneas imunomediadas .....	77
<b>Tabela 12</b> – Polimorfismos e alelos associados ao desenvolvimento de reações adversas ao valproato.....	79

## 1. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Esta doença caracteriza-se pela ocorrência recorrente de crises epiléticas, que advêm de episódios de aumento excessivo da frequência com que um grupo de neurónios no cérebro transmite potenciais de ação (Aronica & Mühlebner, 2017; Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2011a). Nem todas as crises envolvem convulsões, podendo-se manifestar através de diferentes sintomas, que dependem da função exercida pela zona do cérebro onde se inicia a atividade neuronal excessiva, isto é, onde se localiza o foco epilético, e da extensão da sua propagação. Assim, os sintomas de uma crise epilética podem ir desde a perda momentânea da atenção e da ocorrência de sensações ou comportamentos anómalos, até ao desenvolvimento de um episódio convulsivo com a duração de vários minutos (Rang et al., 2011a).

O tratamento da epilepsia é realizado com fármacos antiepiléticos, que atuam a nível dos sintomas da doença, ou seja, no controlo das crises, não tendo qualquer efeito sobre os mecanismos fisiopatológicos que estão na sua origem. Apesar da maioria dos doentes que iniciam o tratamento conseguirem ter a doença totalmente controlada, cerca de 20 a 30 % destes continuam a ter crises epiléticas, dizendo-se ser resistentes aos fármacos. Além disso, a ocorrência de reações adversas durante o tratamento é relativamente frequente e pode comprometer a continuação da toma de um fármaco, mesmo que este esteja a ser eficaz (Schmidt & Schachter, 2014).

Atualmente sabe-se que a suscetibilidade para algumas reações adversas e que alguns dos processos biológicos envolvidos na resistência aos antiepiléticos são influenciados por fatores genéticos, estando estes também associados a algumas síndromes epiléticas. Assim sendo, o interesse pela identificação de variações no genoma, que estejam associadas a estes fenómenos é crescente, e espera-se que no futuro o conhecimento a este nível possa ser utilizado de forma recorrente na prática clínica, de modo a permitir a seleção de um tratamento personalizado e adequado a um determinado doente, ou seja, a aplicação da medicina de precisão (Balestrini & Sisodiya, 2017).

Neste sentido, o papel da genética na resposta aos fármacos antiepiléticos consiste sobretudo na alteração dos seus processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos decorrentes da presença de determinados polimorfismos no genoma de cada indivíduo (Balestrini & Sisodiya, 2017). Assim, um polimorfismo genético consiste numa alteração estrutural num gene, podendo ser substituição de nucleótidos, a perda ou duplicação de um gene, ou ainda uma translocação genética, na qual porções de diferentes genes se combinam

para formar um gene híbrido. Os polimorfismos genéticos mais frequentes no genoma humano são os polimorfismos de nucleótido único (SNP), nos quais apenas um nucleótido se encontra alterado. Todas estas modificações a nível dos genes podem afetar o nível de expressão das proteínas ou então levar à alteração da sua atividade ou função (Valdes Jr & Yin, 2016).

O principal objetivo deste trabalho passa por estudar a influência dos polimorfismos genéticos sobre os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos antiepiléticos e perceber qual o seu impacto na resposta aos mesmos, quer a nível da sua eficácia, quer da sua segurança.

## 2. Farmacogenómica

As primeiras observações clínicas do papel da hereditariedade nos efeitos dos fármacos surgiram nos anos 50 do século XX, tendo o termo farmacogenética sido usado pela primeira vez, em 1959, pelo farmacologista alemão Friedrich Vogel (Evans & Mcleod, 2003; Pirmohamed, 2011). Esta é definida como o estudo da variabilidade na resposta aos fármacos causada pela hereditariedade (Pirmohamed, 2011).

Entretanto, o avançar do conhecimento das relações entre o genoma e a doença e a resposta aos fármacos permitiram a transformação da farmacogenética em farmacogenómica, tendo esta última sido introduzida por Marshall, em 1997 (Q. Ma & Lu, 2011; Pirmohamed, 2011). A farmacogenómica segue o mesmo princípio da farmacogenética, no entanto, utiliza o conhecimento sobre o genoma na compreensão do papel da hereditariedade na variabilidade da resposta aos fármacos, permitindo assim o estudo de múltiplos genes em simultâneo (Evans & Mcleod, 2003; Pirmohamed, 2011). Apesar desta diferença, os dois termos podem ser utilizados como sinónimos na maioria das situações (Evans & Mcleod, 2003).

Apesar das áreas da farmacogenética e da farmacogenómica serem relativamente recentes, as primeiras noções de que a resposta do organismo a determinadas substâncias variava entre indivíduos remota a 510 A.C., quando Pitágoras verificou que a ingestão de favas desencadeava uma reação fatal em certas pessoas (Pirmohamed, 2001). Esta condição, conhecida como favismo, resulta da deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), a deficiência enzimática mais comum em humanos, e leva ao desenvolvimento de anemia hemolítica (Pirmohamed, 2011). Mais recentemente, a conclusão do Projeto do Genoma Humano, em 2003, no qual se conseguiu a sequência completa do genoma humano, foi um importante contributo na identificação de genes e variações na sequência do DNA, bem como no estudo da sua associação com a resposta a fármacos e do seu impacto na patogénese de doenças importantes (Q. Ma & Lu, 2011; Pirmohamed, 2011; Scott, 2011). O rápido desenvolvimento nas técnicas de genotipagem e sequenciação têm permitido o estudo das variações genéticas presentes em todo o genoma e a sua utilização na farmacogenómica (Scott, 2011).

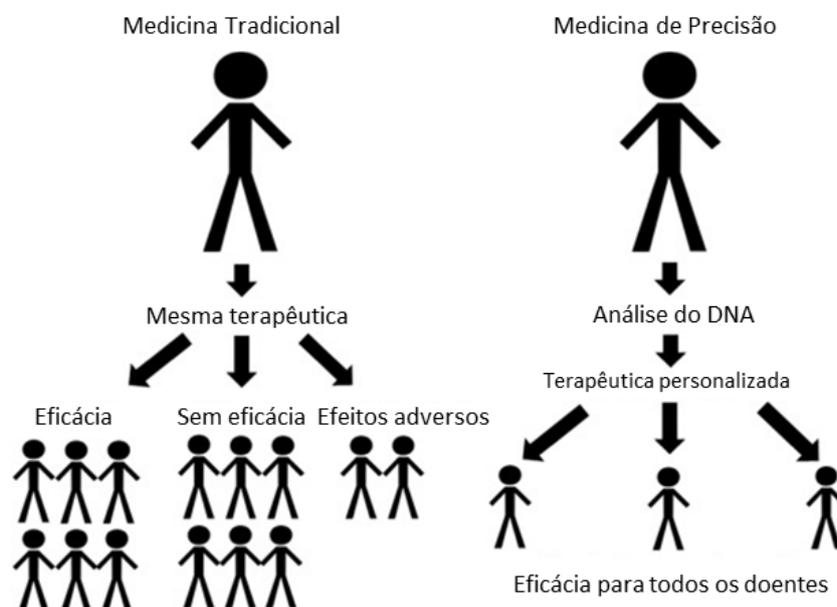
Desde o início do estudo do genoma humano, foram já identificados mais de 3,1 milhões de SNPs (The International Hapmap Consortium, 2007). Os SNPs são uma forma de variação do genoma, nos quais apenas se encontra alterado um nucleótido na sequência do DNA. Aquilo que distingue os SNPs das restantes variações genéticas é a frequência com que ocorrem na população. Neste sentido, um SNP requer que o alelo menos abundante

tenha uma frequência igual ou superior a 1 % na população (Aneesh, Sonal, Jose, Chandran, & Zachariah, 2009; Brookes, 1999). O objetivo da farmacogenómica é tornar estes SNPs possíveis marcadores representativos da resposta individual aos fármacos, utilizando-os assim para prever a eficácia e a segurança dos mesmos e para calcular a dose terapêutica (H.-W. Chang, Chuang, Tsai, & Yang, 2012; Pirmohamed, 2001). Neste sentido, pretende-se acabar com a prática clínica habitual de *“one drug fits all”*, em que um medicamento serve para toda a população e adotar o conceito de *“therapy with the right drug at the right dose in the right patient”*, isto é, a terapêutica certa, na dose certa, no doente certo. Deste modo, ao utilizar o perfil de SNPs de um indivíduo para personalizar a prescrição, tanto ao nível da escolha do fármaco, como da dose ideal, poderá maximizar-se a eficácia e minimizar a toxicidade (Mancinelli, Cronin, & Sadée, 2000; Pirmohamed, 2001).

## 2.1. Medicina de precisão

A medicina de precisão, ou medicina personalizada, consiste na administração de tratamentos direcionados às necessidades específicas individuais dos doentes, tendo como base as suas características genéticas, fenotípicas e psicológicas. Efetivamente, a prática de uma forma de medicina individualizada e dirigida tem sido feita desde que se começou a categorizar as diferentes patologias e a prescrever tratamentos específicos de acordo com o diagnóstico, porém os desenvolvimentos feitos ao nível do diagnóstico e o surgimento de novas terapêuticas têm possibilitado o aperfeiçoamento da medicina de precisão. Esta tem como principal objetivo a melhoria dos resultados clínicos do doente através da administração de tratamentos eficazes e com os menores efeitos adversos possíveis (Figura 1) (Jameson & Longo, 2015).

A convergência de novas tecnologias e de áreas como a genética, a epigenética, a proteómica, a metabolómica, a informática, a imagiologia e a triagem de células têm vindo a possibilitar a rápida expansão da medicina de precisão, sendo a genética, a área que tem tido maior impacto neste desenvolvimento (Jameson & Longo, 2015).



**Figura 1** – Diferença entre a medicina de precisão e a medicina tradicional. Adaptado de (Joyner, 2016).

### 2.1.1. Vantagens da utilização da farmacogenómica na medicina de precisão

A farmacogenómica utiliza técnicas tradicionais de áreas como a bioquímica, em conjunto com o conhecimento sobre os genes, as proteínas e os SNPs no estudo da influência genética na resposta do organismo aos fármacos (Aneesh et al., 2009).

A resposta individual aos fármacos está relacionada não só com o perfil genético da pessoa, como também com o meio ambiente, a dieta, a idade, o estilo de vida e o estado de saúde. Contudo, é estimado que a genética poderá contribuir entre 20 a 95 % para a variabilidade na resposta aos medicamentos, sendo, portanto, a farmacogenómica considerada tão importante para a medicina de precisão (Aneesh et al., 2009; Evans & Mcleod, 2003). As vantagens da aplicação da farmacogenómica não o são só para o doente e o clínico, como também para a indústria farmacêutica e o Estado e Sistemas de Saúde (Aneesh et al., 2009).

- **Vantagens para o doente e o clínico:**

A farmacogenómica poderá fornecer informações úteis ao clínico sobre qual o fármaco mais eficaz e qual a dosagem mais adequada ao tratamento de determinado doente, com base no seu perfil genético único (Mancinelli et al., 2000). Assim, o médico poderá prescrever o medicamento que traz ao doente o máximo benefício terapêutico, com reações adversas mínimas e/ou bem toleradas (Q. Ma & Lu, 2011). Além disso, o conhecimento sobre o perfil genético do indivíduo permitirá a escolha imediata de um medicamento eficaz, evitando-se longos períodos de tratamentos ineficazes (Aneesh et al., 2009).

Um outro benefício da farmacogenómica para o doente seria a oportunidade de este saber previamente qual a sua suscetibilidade genética para determinadas doenças e assim poder alterar precocemente fatores de risco associados, como o estilo de vida e relacionados com o meio ambiente, de modo a prevenir ou minimizar a severidade da doença. Além do mais, possibilitaria um acompanhamento mais cuidadoso do indivíduo e o início do tratamento numa fase precoce da doença (Aneesh et al., 2009).

- **Vantagens para a indústria farmacêutica:**

A farmacogenómica pode ser utilizada na melhoria da investigação e desenvolvimento de novos fármacos, atendendo a que permite a identificação de genes associados à suscetibilidade de desenvolver determinadas doenças, e de genes relacionados com a resposta individual aos fármacos, tanto ao nível da eficácia, como das reações adversas. Neste sentido, a farmacogenómica poderá permitir o desenvolvimento de novos fármacos que deem resposta aos atuais problemas de resistência ou que atuem ao nível de novos alvos terapêuticos, por exemplo. Além disso, poderá levar à otimização de propriedades farmacocinéticas dos medicamentos, de modo a minimizar as variabilidades interpessoais (Q. Ma & Lu, 2011; Mancinelli et al., 2000).

A identificação prévia de indivíduos para os quais os fármacos serão ineficazes ou que desenvolverão reações adversas graves poderá levar à seleção adequada dos participantes em ensaios clínicos e à individualização da prescrição desses medicamentos. Deste modo, evita-se que o fármaco não receba aprovação para a utilização clínica ou que seja retirado do mercado posteriormente por problemas de segurança (Q. Ma & Lu, 2011). Além disso, em relação aos ensaios clínicos, a seleção apropriada dos participantes permitiria a redução do seu número, a realização de ensaios num menor período de tempo e a redução dos custos (Harper & Topol, 2012).

Por outro lado, a farmacogenómica poderá ser utilizada pela indústria farmacêutica para a criação de novas vacinas de DNA ou RNA, que tendo a mesma capacidade de ativar

o sistema imunitário das vacinas tradicionais, não acarretam tantos riscos sendo mais seguras. Estas vacinas de material genético são pouco dispendiosas, estáveis, fáceis de armazenar e permitem a possibilidade de veicular mais de uma estirpe do mesmo agente patogénico em simultâneo (Aneesh et al., 2009).

- **Vantagens para o Estado e Sistemas de Saúde:**

Por último, o benefício da farmacogenómica para o Estado e Sistemas de Saúde relaciona-se com a redução dos custos com os cuidados de saúde, através da diminuição do número de casos de reações adversas graves e de toxicidade, do número de medicamentos administrados a um doente antes da identificação do fármaco mais adequado, da redução da duração do tratamento de doentes, e por fim, através da diminuição dos efeitos da doença, pela sua deteção precoce (Aneesh et al., 2009).

## **2.2. Importância da aplicação da farmacogenómica na epilepsia**

A motivação para a aplicação da farmacogenómica na epilepsia surgiu da insatisfação com a prática clínica atual, onde há carência de informação que ajude o clínico a selecionar o melhor fármaco para um doente de forma individual (Cavalleri, McCormack, Alhusaini, Chaila, & Delanty, 2011).

Num doente epilético, o principal objetivo do tratamento é impedir a ocorrência de crises epiléticas, sem que o fármaco escolhido cause reações adversas que prejudiquem a sua qualidade de vida (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Atualmente, a escolha do antiepilético a ser administrado a um determinado doente é feita numa base de tentativa e erro, no sentido em que, apesar de se ter em conta a síndrome epilética, o tipo de crises epiléticas e o perfil de reações adversas do fármaco, não são considerados dados sobre a sua efetividade. Assim, os antiepiléticos são utilizados em doses padronizadas, com monitorização terapêutica, apesar da resposta aos mesmos ser imprevisível (Cervenka & Kaplan, 2016; Weber, Nies, Schwab, & Lerche, 2014).

O tratamento com os antiepiléticos atualmente disponíveis é eficaz em cerca de dois terços dos doentes, pelo que o restante terço destes continua a sofrer de crises apesar da toma correta dos fármacos, sendo, portanto, considerados farmacorresistentes (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Weber et al., 2014). A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) define a epilepsia resistente aos fármacos como sendo a incapacidade de atingir um estado

contínuo de ausência de crises epiléticas, após a tentativa falhada na aplicação de dois esquemas posológicos utilizando fármacos antiepiléticos bem tolerados, na posologia correta, utilizados em monoterapia ou em associação (Kwan et al., 2010). O controlo ineficaz da epilepsia pode ter várias consequências, como a redução da qualidade de vida e do estado de saúde física e mental do doente, estando associada à perda progressiva das funções cognitivas, neurológicas e psicológicas, que por sua vez têm impacto na educação e atividade laboral do doente, para além de afetar as relações sociais e interpessoais, e de aumentar a mortalidade (Sperling, 2017).

A resposta a um determinado antiepilético e a suscetibilidade de desenvolver reações adversas varia muito entre indivíduos, estando esta variabilidade relacionada com diversos fatores, entre eles os genéticos, estando já bem demonstrada a sua importância (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Q. Ma & Lu, 2011). A dose ótima requerida para se conseguir um tratamento seguro e eficaz varia significativamente entre os doentes, estando a utilização de doses mais elevadas relacionada com o aumento da tendência para o desenvolvimento ou agravamento de reações adversas dependentes da dose (Q. Ma & Lu, 2011). A ocorrência de reações adversas é comum em doentes a tomar antiepiléticos, podendo ser um fator limitante ao tratamento e afetar a adesão à terapêutica. A maioria destas reações são moderadas e toleradas pelos doentes, no entanto, algumas são graves e potencialmente fatais, como é o caso das reações de hipersensibilidade imunomediadas, que ocorrem em doentes com certas variações genéticas no complexo antigénio leucocitário humano (HLA) (Cavalleri et al., 2011; Walker, Mirza, Yip, Marson, & Pirmohamed, 2015).

Apesar de um terço dos doentes ser resistente aos fármacos administrados em primeira e segunda linha, alguns estudos demonstraram que cerca de 15 % destes atingem o estado clínico desejado com a toma de um fármaco reservado para linhas posteriores, o que evidencia a importância de identificar biomarcadores genéticos capazes de prever qual o antiepilético mais adequado para um determinado doente e potencialmente qual a dosagem mais adequada. Deste modo seria possível evitar longos períodos de tentativa e erro e assim melhorar o prognóstico do doente (Callaghan, Anand, Hesdorffer, Hauser, & French, 2007; Cavalleri et al., 2011; Luciano & Shorvon, 2007; Weber et al., 2014). Além disso, está bem demonstrado que algumas epilepsias de etiologia genética estão associadas à exacerbação das crises epiléticas com a toma de alguns antiepiléticos (Daci, Bozalija, Jashari, & Krasniqi, 2018). De acordo com a definição proposta pela FDA-NIH *Joint Leadership Council* de 2015, um biomarcador é uma característica mensurável indicativa de processos biológicos normais ou patológicos, ou de respostas a uma exposição ou intervenção, incluindo terapêuticas. Pode ser de natureza molecular, histológica, radiográfica ou psicológica (Pitkänen, Ndode-ekane, Lapinlampi, & Puhakka, 2018).

Nos últimos anos, tem havido progressos significativos na área dos testes genéticos, incluindo a identificação de variantes genéticas capazes de prever a resposta aos fármacos e de melhorar a segurança e eficácia dos mesmos, tendo já sido identificados diferentes genes relacionados com estes aspetos (Daci et al., 2018). Efetivamente, para doentes com epilepsias de determinadas causas, a medicina de precisão já começou a tornar-se uma realidade (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

### 3. Epilepsia

A epilepsia é uma doença do cérebro que se caracteriza pela existência de uma predisposição constante de gerar crises epiléticas (Robert S. Fisher et al., 2014). Por sua vez, uma crise epilética consiste na ocorrência temporária de sinais e sintomas que resultam de uma atividade neuronal no cérebro excessiva e anormal, na qual os neurónios são ativados de modo sincronizado (R. S. Fisher et al., 2005; Lomen-Hoerth, 2014). De acordo com a definição prática mais recente adotada pela ILAE, em 2014, a epilepsia é uma doença do cérebro, que se define por uma das seguintes condições:

1. Ocorrência de pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ou reflexas, espaçadas entre si por mais de 24 horas. Diz-se que uma crise epilética é não provocada quando acontece na ausência de um fator temporário ou reversível que diminua o limiar para a ocorrência de crises, o que faz com que essas ocorram durante um período determinado de tempo. Por sua vez, uma crise epilética reflexa é uma crise provocada por um estímulo, no entanto é considerada epilepsia pois está presente uma predisposição anormal e persistente de gerar crises de cada vez que o indivíduo é exposto a tal estímulo. É o caso, por exemplo, das crises provocadas por estímulos luminosos (Robert S. Fisher et al., 2014). No caso das crises epiléticas agudas, estas podem ser provocadas por traumatismos cranianos, por intoxicação ou retirada de certos fármacos ou substâncias de abuso ou por situações de febre e, não sendo consideradas no diagnóstico de epilepsia, não requerem tratamento a longo prazo (Cervenka & Kaplan, 2016).
2. Ocorrência de uma crise epilética não provocada ou reflexa acompanhada de uma probabilidade de ocorrer futuras crises, nos próximos 10 anos, semelhante ao risco de ocorrência para indivíduos que tenham sofrido dois episódios de crises epiléticas (pelo menos 60 %). Esta definição aplica-se a doentes com um elevado risco de sofrer uma nova crise, após a primeira, como por exemplo, indivíduos que tenham tido uma crise epilética pelo menos um mês após um acidente vascular cerebral (AVC) ou crianças que tenham sofrido uma crise e apresentem sintomas ou alguma alteração estrutural típica da epilepsia, em conjunto com um padrão de eletroencefalograma (EEG) epileptiforme.
3. Diagnóstico de uma síndrome epilética. Neste caso, se existir evidência da presença de uma síndrome epilética, presume-se que o indivíduo tenha epilepsia, mesmo que o risco de ocorrência de futuras crises epiléticas seja reduzido (Robert S. Fisher et al., 2014).

Esta nova definição veio substituir a definição conceptual adotada em 2005, pela ILAE, a qual considera a epilepsia, não uma doença, mas sim uma “afeção do cérebro caracterizada por uma predisposição constante para geral crises epiléticas, e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais causadas por esta condição” (R. S. Fisher et al., 2005). Esta definição de epilepsia requer que o indivíduo tenha sofrido pelo menos um episódio epilético, para que o diagnóstico seja feito, não sendo requerido que tal episódio tenha sido não provocado (R. S. Fisher et al., 2005). No entanto, é de notar que esta definição conceptual de epilepsia não coincide com a definição prática, ou seja, a utilizada regularmente na prática clínica. Assim sendo, apesar da definição conceptual combinar a ocorrência de pelo menos uma crise epilética com a predisposição de novas crises virem a ser geradas (sendo esta predisposição derivada de uma disfunção cerebral) para que o diagnóstico de epilepsia fosse feito, na prática clínica a definição era aplicada a qualquer indivíduo que tivesse tido duas crises epiléticas não provocadas espaçadas entre si por mais de 24 horas (Aronica & Mühlebner, 2017; R. S. Fisher et al., 2005; Robert S. Fisher et al., 2014). Atendendo a que esta definição prática não permite diagnosticar com epilepsia um indivíduo em diversas situações clínicas onde é reconhecido que haja uma elevada probabilidade de sofrer um segundo episódio epilético após o primeiro (como por exemplo, após um AVC), foi criada e adotada a definição prática de 2014 (Robert S. Fisher et al., 2014).

Quando se diagnostica epilepsia a um doente é importante classificá-la corretamente. Esta classificação é feita em três níveis, sendo o primeiro a identificação do tipo de crise epilética que o doente tem, o segundo, a identificação do tipo de epilepsia e o terceiro é o reconhecimento de alguma síndrome epilética, caso se aplique. Juntamente com a classificação da epilepsia do doente, deve ser feito a identificação da sua etiologia (Scheffer et al., 2017).

### **3.1. Epidemiologia**

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns em todo o mundo, podendo ocorrer em qualquer idade, desde os recém-nascidos até à população idosa (Aronica & Mühlebner, 2017; Duncan, Sander, Sisodiya, & Walker, 2006). Cerca de dois terços das pessoas afetadas desenvolvem a doença na infância ou adolescência, havendo maior taxa de incidência no primeiro ano de vida. Esta taxa diminui progressivamente até à idade adulta, altura em que atinge os valores mais baixos, aumentando novamente nos idosos (Aronica & Mühlebner, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a epilepsia atinge atualmente cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, havendo aproximadamente 2,4 milhões de novos casos diagnosticados anualmente (World Health Organization, 2018). Porém, a incidência da doença não é semelhante em todo o mundo, sendo superior em países de baixo e médio rendimento (onde se encontram cerca de 80 % dos casos de epilepsia) e em indivíduos com rendimentos baixos que vivem em países de elevado rendimento (Beghi & Hesdorffer, 2014; World Health Organization, 2018). Esta maior incidência poderá ser explicada pelo risco elevado de desenvolvimento de infeções cerebrais, como as provocadas pela malária e a neurocisticercose, a maior ocorrência de traumatismos crânio-encefálicos e de malformações congénitas, e ainda por problemas a nível de infraestruturas e de acessibilidade aos cuidados básicos de saúde (Beghi & Hesdorffer, 2014; World Health Organization, 2018). Além disso, a maior incidência observada nos países de baixo rendimento poderá também ter origem em alguns problemas metodológicos nos estudos existentes, como a inclusão de indivíduos que sofreram episódios convulsivos devido a causas agudas e de pessoas que tiveram uma crise epilética não provocada isolada e que foram incorretamente diagnosticadas com epilepsia (Beghi & Hesdorffer, 2014).

Em Portugal, segundo dados da Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, estima-se que a epilepsia atinja cerca de 1/200 habitantes, ou seja, aproximadamente cinquenta mil pessoas (Liga Portuguesa Contra a Epilepsia, 2017).

A mortalidade prematura devido à epilepsia está de igual modo associada a baixas condições socioeconómicas, sendo superior nos países de baixo rendimento e nos doentes com rendimentos baixos que vivem em países de elevado rendimento, essencialmente devido à falta de tratamento adequado da doença e à elevada mortalidade associada às condições acima referidas, causadoras da epilepsia. No segundo caso, a taxa de mortalidade aumenta devido à falta de adesão ao tratamento com os fármacos antiepiléticos (Beghi & Hesdorffer, 2014).

É possível uma pessoa deixar de ter epilepsia, dizendo-se, neste caso, que a doença está resolvida. Para tal consideram-se indivíduos que tinham uma síndrome epilética dependente da idade e que já tenham ultrapassado a idade associada a tal síndrome, assim como indivíduos que não tenham tido nenhuma convulsão nos últimos 10 anos, não estando sob medicação com antiepiléticos nos últimos 5 anos (Robert S. Fisher et al., 2014). O termo «resolvida» é utilizado em detrimento do termo «curada», uma vez que este último implicaria que o risco de o indivíduo vir a sofrer uma nova crise epilética no futuro não fosse superior ao da restante população não afetada pela doença, o que não sucede para uma pessoa que já tenha sofrido de epilepsia (Robert S. Fisher et al., 2014). A remissão espontânea da doença

ocorre em cerca de 50 % dos casos, não havendo distinção entre doentes que tenham feito um tratamento adequado e aqueles que nunca foram tratados (Beghi & Hesdorffer, 2014).

### **3.2. Mecanismos fisiopatológicos**

A atividade neuronal normal do cérebro resulta da excitação e inibição sequencial dos neurónios, ocorrendo, portanto, de um modo não sincronizado. Uma crise epilética origina-se no seguimento de uma ativação sincronizada de um grupo de neurónios, ao mesmo tempo que os processos de inibição falham ou são insuficientes para impedir a propagação do sinal excitatório (Lomen-Hoerth, 2014).

Quando se fala em mecanismos fisiopatológicos da epilepsia pode-se distinguir dois processos importantes: a ictogénese, que consiste nas alterações ocorridas no cérebro responsáveis pelo desencadeamento, progressão e finalização de uma crise epilética, e a epileptogénese, que consiste num processo multifatorial que resulta no desenvolvimento e na expansão de tecido cerebral suscetível a induzir crises epiléticas espontâneas (Devinsky et al., 2018).

#### **3.2.1. Atividade neuronal normal**

Os neurónios são as células do sistema nervoso responsáveis pela receção de estímulos e transmissão de sinais aos órgãos efetores e a outros neurónios, através da condução de potenciais de ação. À semelhança do que acontece com a maioria das células do organismo, as células nervosas apresentam uma diferença de carga elétrica através da membrana, sendo carregadas negativamente no seu interior e positivamente no exterior, dizendo-se, por isso, polarizadas. Esta diferença de cargas deve-se ao facto do interior da célula conter moléculas carregadas negativamente, como as proteínas, para as quais a membrana é impermeável, e ao facto de existir uma diferença de concentração dos catiões potássio ( $K^+$ ) e sódio ( $Na^+$ ) entre os dois lados da membrana. Assim, a concentração de  $K^+$  é superior no interior da membrana, enquanto a concentração de  $Na^+$  é superior no seu exterior, havendo uma maior permeabilidade da membrana celular ao  $K^+$  do que ao  $Na^+$ , o que resulta na saída do potássio da célula a uma velocidade superior à entrada do sódio. Esta diferença

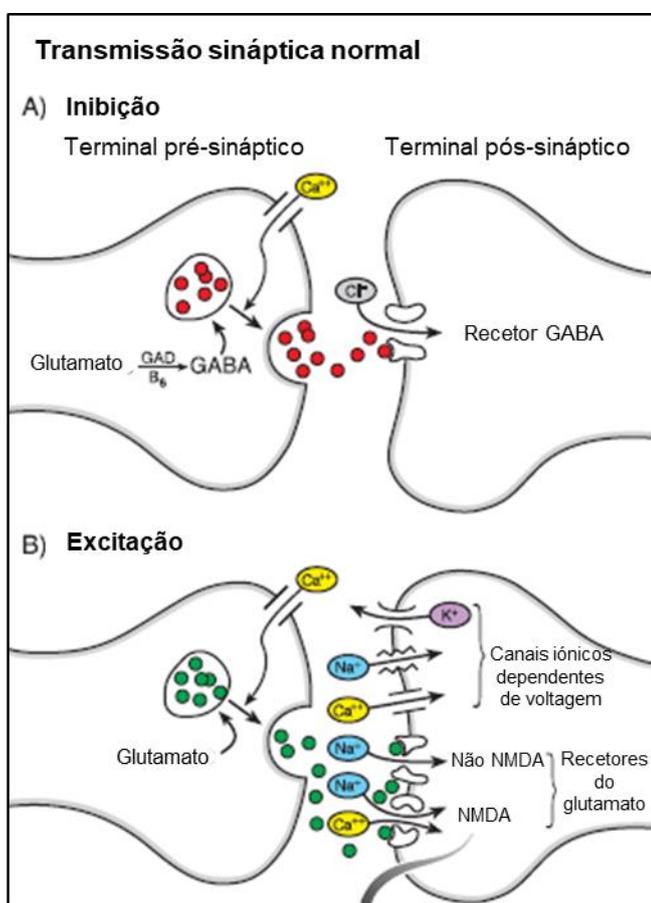
de concentrações é mantida em equilíbrio e tem o nome de potencial de repouso (Seeley, Stephens, & Tate, 2008).

A membrana celular dos neurónios possui diversas proteínas de transporte, entre elas canais iónicos de potássio, bombas de sódio-potássio, canais iónicos dependentes de ligandos e canais iónicos dependentes de voltagem. Os dois primeiros são responsáveis por manter o potencial de repouso da célula, enquanto os dois últimos permitem a geração e propagação do potencial de ação que se origina em resposta a um estímulo (Lomen-Hoerth, 2014). Um potencial de ação consiste na alteração do potencial de membrana de um neurónio, isto é, na inversão de cargas entre os dois lados da membrana celular e envolve os processos de despolarização e de repolarização. A despolarização resulta da entrada de uma elevada quantidade de  $\text{Na}^+$  para o interior da membrana, que adquire assim uma carga positiva, devido inicialmente à abertura de canais de sódio dependentes de ligandos e posteriormente e principalmente pela abertura de canais de sódio dependentes de voltagem. Por sua vez, a repolarização da membrana celular ocorre imediatamente a seguir à despolarização, através da abertura de vários canais de potássio dependentes de voltagem, responsáveis pela saída de  $\text{K}^+$  da célula, e pelo encerramento dos canais de sódio, o que permite assim restaurar o potencial de repouso da membrana (Seeley et al., 2008).

O potencial de ação é propagado ao longo do neurónio, até atingir os terminais pré-sinápticos, onde estão presentes as vesículas sinápticas, que são estruturas que armazenam neurotransmissores. Portanto, quando o potencial de ação atinge os terminais pré-sinápticos, ocorre a abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  (cálcio) dependentes de voltagem, resultando no influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para o interior da membrana e conseqüentemente a libertação de neurotransmissores para a sinapse. Aí, estas substâncias químicas ligam-se a recetores moleculares altamente seletivos que se encontram na membrana pós-sináptica do neurónio, levando à abertura de canais de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  ou cloro ( $\text{Cl}^-$ ), dependendo do tipo de neurotransmissor que se liga e do tipo de recetores existentes (Figura 2). Assim sendo, neurotransmissores excitatórios resultam na abertura de canais de  $\text{Na}^+$  ou de  $\text{Ca}^{2+}$  no neurónio pós-sináptico, levando à sua despolarização e à propagação do potencial de ação, enquanto neurotransmissores inibitórios levam à abertura de canais de  $\text{K}^+$  ou de  $\text{Cl}^-$ , tornando a carga do interior da membrana neuronal mais negativa do que o usual, isto é, hiperpolarizada, o que impede a propagação do potencial de ação. Os neurotransmissores são rapidamente removidos da sinapse, quer através da degradação ou pelo seu transporte novamente para o interior do neurónio pré-sináptico, pelo que o seu tempo de ação é muito curto. A Tabela 1 enumera os neurotransmissores excitatórios e inibitórios (Lomen-Hoerth, 2014; Seeley et al., 2008).

**Tabela 1** – Lista de neurotransmissores e os seus efeitos no Sistema nervoso central (SNC). Adaptado de (Lomen-Hoerth, 2014; Seeley et al., 2008).

Neurotransmissor	Efeito
Acetilcolina	Excitatório ou inibitório
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Inibitório
Dopamina	Excitatório ou inibitório
Glicina	Inibitório
Glutamato	Excitatório
Noradrenalina	Excitatório
Serotonina	Geralmente inibitório



**Figura 2** – Processo normal de transmissão sináptica. Adaptado de (Stafstrom, 1998).

No cérebro, a atividade excitatória dos neurónios é equilibrada pela atividade inibitória, pelo que, quando um grupo de neurónios é despolarizado e estimulado a conduzir um potencial de ação, são acionados vários processos cuja finalidade é suprimir essa atividade excitatória. Assim sendo, os canais de potássio dependentes de voltagem e dependentes de cálcio abrem-se na membrana celular dos neurónios excitados, e nas suas redondezas são ativados interneurónios inibitórios, cujo principal neurotransmissor é o GABA, e é suprimida a atividade neuronal, através da ligação de adenosina, proveniente da degradação da adenosina trifosfato (ATP) libertada durante a despolarização dos neurónios excitados, a recetores específicos (Lomen-Hoerth, 2014).

### **3.2.2. Alterações neuronais presentes na epilepsia**

Como foi referido anteriormente, a atividade normal das células neuronais resulta de processos sequenciais de ativação e inibição. Quando esta sequenciação é suspensa, uma rede de neurónios é despolarizada de modo excessivo e sincronizado, ocorrendo uma crise epilética (Lomen-Hoerth, 2014). Assim sendo, uma crise epilética pode ser induzida através do bloqueio dos processos inibitórios ou pela promoção dos processos de ativação, quer através das sinapses, quer por alterações ao nível dos canais iónicos. O mecanismo pelo qual uma crise é finalizada é o oposto daquele responsável pela sua iniciação, sendo, portanto, através do aumento dos processos inibitórios e da diminuição dos processos excitatórios (Staley, 2015). Este mecanismo fisiopatológico está bem demonstrado, através de estudos realizados em modelos animais, como sendo responsável pela origem de crises epiléticas agudas, sobretudo crises induzidas por substâncias tóxicas. Contudo, poderá não ser suficiente para explicar a epileptogénese, isto é, o mecanismo pelo qual um doente desenvolve uma tendência persistente para gerar crises epiléticas (Staley, 2015).

Os sinais e sintomas que decorrem de uma crise epilética dependem do local no cérebro de onde se originou o sinal excitatório, ou seja, o foco epilético, assim como das ligações neuronais estabelecidas (Moshé, Perucca, Ryvlin, & Tomson, 2015). Durante uma crise epilética o sinal excitatório propaga-se através de redes neuronais do cérebro, podendo ocorrer uma única crise individual ou uma série de múltiplas crises com origem em focos epiléticos distintos, a que se dá o nome, respetivamente, de crise epilética unifocal e crise epilética multifocal. Atendendo a que uma crise unifocal pode geral manifestações clínicas múltiplas como resultado da propagação do sinal, por vezes poderá ser confundida com uma crise multifocal (Robert S. Fisher et al., 2017).

A epileptogénese é um processo contínuo que se inicia antes de ocorrer a primeira crise epilética não provocada do doente e pode ocorrer em consequência de mutações genéticas ou de eventos patológicos, apesar de muitas vezes a sua origem ser desconhecida (Pitka, Lukasiuk, Dudek, & Staley, 2015). Os mecanismos que levam à epileptogénese podem ter origem em alterações genéticas e epigenéticas ou moleculares e estruturais, que resultam em modificações nas células do cérebro e na consequente disfunção dos circuitos neuronais (Devinsky et al., 2018). Deste modo, atualmente são conhecidos mais de 400 genes associados à epilepsia, sendo que destes, apenas uma pequena porção está relacionada com alterações nos canais iónicos (Ran et al., 2015). Assim, é possível que algumas das mutações genéticas observadas em doentes epiléticos sejam responsáveis pelo desequilíbrio entre os processos inibitórios e excitatórios por uma via indireta, ou ainda serem causadores de novos mecanismos epileptogénicos desconhecidos (Staley, 2015).

### 3.2.2.1. Mecanismo de *feedback* positivo

Num doente com epilepsia, uma crise epilética poderá surgir quando a atividade neuronal normal é substituída por um desequilíbrio entre a atividade inibitória e a excitatória, acompanhado por um mecanismo de *feedback* positivo. Assim, um desequilíbrio inicial e transitório numa rede neuronal, ao invés de ativar mecanismos compensatórios, pode levar à criação de uma maior instabilidade, resultando na diminuição da inibição e no aumento da atividade excitatória, que quando ultrapassa um determinado limiar leva à formação de uma crise epilética. Este fenómeno de *feedback* positivo permite não só a iniciação de uma crise, como também a sua sustentação (Staley, 2015).

Apesar de não ser ainda conhecido o mecanismo exato pelo qual se forma este *feedback* positivo foram apresentadas duas propostas. A primeira sugere que a perda de sinapses inibitórias poderá levar à exacerbação de um mecanismo de *feedback* positivo que ocorre naturalmente de forma moderada nas ligações neuronais como consequência da constante atividade excitatória entre neurónicos principais (Pitka et al., 2015). Por sua vez, a segunda proposta sugere que o fenómeno de *feedback* positivo surge da criação de novas ligações sinápticas entre neurónios que resistiram após uma lesão cerebral, o que leva à génese de novos circuitos excitatórios. Diversos estudos demonstram que estes novos circuitos têm a capacidade de funcionar normalmente, no entanto, na presença de um bloqueio transitório das sinapses inibitórias, podem tornar-se num foco epilético (Buckmaster, 2012; Cronin, Obenaus, Houser, & Dudek, 1992; Shao & Dudek, 2018).

### 3.2.2.2. Plasticidade sináptica

Um outro mecanismo que poderá explicar a epileptogénese é a plasticidade sináptica, que consiste na modificação da intensidade das sinapses excitatórias e inibitórias, que ocorre quer a curto prazo, ou seja, no espaço de segundos, quer a longo prazo, isto é, no decorrer de horas a dias (Méndez & Bacci, 2011). Neste sentido, quando esta plasticidade ocorre a curto prazo, poderá constituir um mecanismo icogénico importante, quando há uma diminuição das sinapses inibitórias ao nível dos neurónios principais, ou por outro lado, um favorecimento das sinapses excitatórias; ou quando leva à diminuição das sinapses excitatórias ou a um aumento das sinapses inibitórias que atuam sobre interneurónios inibitórios (Bracci, Vreugdenhil, Hack, & Jefferys, 2018; Duigou, Holden, & Kullmann, 2011; Jane, Lodge, & Collingridge, 2009; Méndez & Bacci, 2011; Staley, 2015).

A plasticidade sináptica envolve a modificação de mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos. A nível pré-sináptico um dos mecanismos que mais poderá contribuir para o desenvolvimento de epilepsia é o prolongamento da fusão das vesículas sinápticas, que contêm os neurotransmissores, com a membrana pré-sináptica, como consequência de alterações nas proteínas envolvidas nos processos de fusão das vesículas e na entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  para a célula (Staley, 2015). Neste sentido, foram já identificadas mutações em genes que codificam para estas proteínas associadas à epilepsia (Lazarevic, Pothula, Andres-Alonso, & Fejtova, 2013; Rajakulendran, Kaski, & Hanna, 2012). Por sua vez, os mecanismos pós-sinápticos que poderão ser relevantes para a doença envolvem a recaptação dos neurotransmissores, a dessensibilização e deslocamento de recetores de membrana, bem como a modificação de subunidades dos recetores, que afeta a afinidade para com os neurotransmissores ou a abertura e encerramento dos canais iónicos. À semelhança do que acontece com as proteínas envolvidas nos mecanismos pré-sinápticos, também para estas proteínas foram já identificadas mutações nos genes que as codificam e que estão associadas à doença (Staley, 2015).

### 3.2.2.3. Desequilíbrio iónico

Como já foi visto anteriormente, iões como o potássio, o sódio, o cloro e o cálcio têm um papel fundamental na criação e propagação de sinais excitatórios e na sua inibição, sendo para tal importante manter as suas concentrações intra e extracelulares dentro de determinados níveis. A alteração da homeostasia destes iões constitui assim um mecanismo icogénico relevante, sendo que as primeiras mutações genéticas associadas à epilepsia foram identificadas em genes que codificam para as proteínas responsáveis pelo controlo da concentração iónica nos neurónios, como os canais iónicos dependentes de voltagem e dependentes de ligandos (H. Deng, Xiu, & Song, 2013; Oyrer et al., 2018). De facto, apesar de nos últimos anos terem sido identificados diversos genes associados à epilepsia não relacionados com canais iónicos, uma porção significativa de genes associados a epilepsias de origem genética estão relacionados com canais iónicos (Oyrer et al., 2018).

### 3.2.2.4. Interferência na homeostasia neuronal

As células neuronais possuem a capacidade de regular o seu nível de excitabilidade através do aumento e da diminuição da atividade excitatória ou inibitória, conforme o necessário, sendo este um processo que acontece frequentemente após a ocorrência de lesões cerebrais, que levam à danificação das sinapses entre neurónios. (Volman, Bazhenov, & Sejnowski, 2011). O restabelecimento da homeostasia neuronal é geralmente eficaz, o que se traduz pela pequena fração de doentes com lesões cerebrais a desenvolverem epilepsia, no entanto, quando falha, pode resultar na criação de um foco epilético (Frey, 2003; Staley, 2015; Volman et al., 2011).

Neste sentido, foram já associadas à epilepsia mutações em genes envolvidos na sinalização intracelular, que é um processo necessário à homeostasia neuronal, e que, portanto, poderão levar à ocorrência de falhas neste mecanismo (Ran et al., 2015; Staley, 2015).

Para além das lesões cerebrais, também as doenças neurodegenerativas estão associadas à perda e danificação de neurónios e de circuitos neuronais, que resultam na instabilidade das redes de neurónios (Raj & Powell, 2018).

### 3.3. Tipos de crises epiléticas

Um tipo de crise epilética consiste num evento que se considera ter origem a partir de um mecanismo patológico e base anatómica únicos, estando relacionado com a etiologia da doença, com a terapêutica instituída e com o prognóstico (Engel, 2001). A classificação dos diferentes tipos de crises epiléticas é importante, pois facilita a comunicação entre todos os envolvidos na doença, incluindo os diferentes profissionais de saúde, investigadores, professores, familiares e o próprio doente, para além de possibilitar agrupar os doentes com características clínicas semelhantes e direcioná-los para determinadas terapêuticas (Robert S. Fisher et al., 2017). Deste modo, um sistema de classificação eficiente deve ser simples e adequado à aplicação na prática clínica, de modo a auxiliar e guiar as decisões do clínico (R. Chang, Leung, Ho, & Yung, 2017).

#### 3.3.1. Nota Histórica

A distribuição dos diversos tipos de crises epiléticas em diferentes categorias tem sido realizada, desde 1964, pela ILAE, sendo as suas classificações empregues em todo o mundo, não só pelo reconhecimento da instituição, como pela sua efetividade na prática clínica (R. Chang et al., 2017; Gastaut et al., 1964). Assim, em 1964, perante um cenário de falta de uniformidade dos sistemas de classificação então existentes, foi proposto por Henri Gastaut uma nova classificação, que foi então revista e aprovada por uma Comissão de Terminologia da ILAE (Gastaut et al., 1964). À luz da falta de conhecimentos na época dos processos patológicos do cérebro envolvidos nas crises epiléticas, essa classificação baseava-se essencialmente nos resultados obtidos nos EEG e nos sinais e sintomas apresentados pelos doentes (Gastaut et al., 1964; Lüders et al., 1999). Esta classificação de 1964 foi sendo continuamente criticada e emendada por vários indivíduos envolvidos na área da neurologia, até que em 1969 foi publicada uma versão final, também da autoria de Gastaut, a qual apresentava algumas diferenças relativamente à proposta de 1964 e na qual ficou claro que o autor não aceitou muitas das emendas que foram feitas ao documento original (Shorvon, 2016).

Em 1981, uma nova classificação dos tipos de crises epilética foi adotada pela ILAE, tendo sido elaborada com base na avaliação de diversos vídeo-eletroencefalogramas, que permitiram o estudo mais aprofundado das crises (R. Chang et al., 2017; Robert S. Fisher et

al., 2017). Esta nova classificação teve como objetivo a divisão das crises epiléticas em crises parciais ou generalizadas, sendo as primeiras posteriormente subdivididas em simples ou complexas, tendo em conta a perda ou não da consciência (Tabela 2). Contrariamente à classificação de 1969, esta versão permitia efetuar uma descrição mais detalhada e precisa das crises epiléticas, ao incluir as manifestações envolvidas na crise (Penry, 1981). Por sua vez, em 2010, a ILAE publicou uma revisão da terminologia e organização das crises epiléticas e epilepsias, onde, não tendo sido feitas modificações à classificação de 1981, foram alteradas algumas terminologias referentes à mesma. Assim, o termo «parcial» foi oficialmente substituído pelo «focal» e os termos «simples», «complexa» e «crise generalizada secundária» foram substituídos por «sem» ou «com perda de consciência ou percepção» e «com evolução para uma crise convulsiva bilateral», respetivamente (R. Chang et al., 2017). Recentemente, em 2017, foi emitida uma nova classificação pela ILAE, desenvolvida com o propósito de refletir a prática clínica. A partir desta, é possível classificar as crises de um modo mais flexível, pois a estrutura da classificação não é hierárquica, permitindo omitir alguns níveis. Assim, a classificação de uma crise epilética começa pela determinação se dada crise tem origem focal ou generalizada, no entanto, quando a origem de uma crise não é conhecida, esta passa a ser classificada como crise de origem desconhecida, pelo menos até haver dados que permitem inseri-la numa das categorias focal ou generalizada. Contudo, é ainda assim possível descrever a crise de acordo com os seus sinais e sintomas motores e não motores (Robert S. Fisher et al., 2017).

Os diferentes tipos de crises epiléticas podem ser diferenciados através da história clínica do indivíduo e/ou dos resultados do EEG. Um aspeto importante ao analisar o episódio de crise epilética do doente é identificar as manifestações físicas do evento. No entanto, isto nem sempre é fácil, atendendo a que o doente muitas vezes não se recorda dos detalhes da crise devido a alterações ao nível da percepção, e, por vezes, os testemunhos das pessoas presentes no local não são consistentes, sobretudo em relação à duração da crise e em qual dos lados do corpo esteve presente as manifestações físicas (Cervenka & Kaplan, 2016).

### **3.3.2. Crises parciais/focais**

Uma crise epilética focal corresponde a uma crise na qual a ativação excitatória inicial ocorre numa rede neuronal limitada a um dos hemisférios cerebrais, ou seja, é unilateral, podendo esta rede neuronal estar mais ou menos dispersa pelo hemisfério. As crises focais podem ter a sua origem em estruturas subcorticais e cada tipo de crise epilética focal tem um

local de origem e um padrão de propagação constantes. Uma crise epilética focal pode-se propagar para o hemisfério cerebral contrário ao de origem (Berg et al., 2010). Em 2010, na revisão da terminologia e organização das crises epiléticas e epilepsias da ILAE, o termo parcial foi oficialmente substituído por focal e a classificação natural das crises focais foi abandonada, passando estas a serem descritas de acordo com as suas manifestações clínicas (Berg et al., 2010).

Atualmente, as crises focais podem ser classificadas em relação ao comprometimento ou não da percepção e consciência e à presença ou não de sinais ou sintomas motores no início da crise. Apesar de ser benéfica uma classificação completa das crises, não é obrigatório que tal aconteça, podendo uma crise num determinado doente ser classificada somente como focal, ou não se fazer referência ao grau de percepção e consciência, especialmente quando não há dados suficientes para a descrever (Robert S. Fisher et al., 2017). Assim, a manutenção da percepção durante uma crise significa que o indivíduo se encontra consciente de si mesmo e do ambiente que o rodeia durante a crise epilética, mesmo que permaneça imóvel. Para que uma crise seja classificada como havendo manutenção da percepção, esta tem de ser mantida durante todo o decorrer da crise epilética, caso contrário passa a ser classificada como crise focal com perda de percepção (Robert S. Fisher et al., 2017). Uma crise focal com manutenção da percepção corresponde ao antigo termo «crise parcial simples», enquanto que uma crise focal com perda de percepção equivale à antiga «crise parcial complexa» (Robert S. Fisher et al., 2017).

No que diz respeito à classificação das crises focais quanto à presença ou não de sinais e sintomas motores no seu início, estas podem ser divididas em crises motoras e não motoras, devendo ser descrito qual dos sinais ou sintomas é predominante no início da crise. Quando no começo de uma crise estão presentes ambos sinais ou sintomas motores e não motores, os motores geralmente prevalecem, sendo a crise epilética classificada como motora. Contudo, caso os não motores sejam muito proeminentes, esta poderá ser classificada como não motora (Robert S. Fisher et al., 2017). Na Tabela 2 é possível ver os diferentes sinais e sintomas inseridos nas categorias de motores e não motores.

Em relação à anteriormente designada «crise parcial com generalização secundária», esta adquiriu uma nova terminologia, sendo então chamada de crise focal com evolução para tónico-clónica bilateral, e deixou de integrar o grupo das crises focais, passando a constituir uma categoria isolada (Robert S. Fisher et al., 2017).

### 3.3.3. Crises generalizadas

As crises epiléticas generalizadas têm a sua origem numa rede neuronal distribuída pelos dois hemisférios cerebrais, sendo o sinal excitatório propagado rapidamente bilateralmente, podendo não envolver ambos os hemisférios na mesma extensão. Estas redes neuronais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente o córtex cerebral inteiro. Ao contrário do que acontece com as crises focais, as crises generalizadas não têm sempre o mesmo local de origem nem o mesmo padrão de propagação e são predominantemente acompanhadas por perda de percepção ou pela perda total de consciência, pelo que não faz sentido classificá-las quanto ao grau de percepção e consciência (Berg et al., 2010; Robert S. Fisher et al., 2017). Assim sendo, as crises generalizadas são somente classificadas como motoras ou não motoras, sendo estas últimas descritas como crises de ausência. Em relação às crises motoras, a sua subdivisão é similar à classificação de 1981, tendo sido adicionadas quatro novas categorias (Tabela 2), sendo elas: crises mioclónico-tónico-clónicas, crises mioclónico-atónicas, crises de ausência mioclónicas e crises de ausência com mioclonia da pálpebra (Robert S. Fisher et al., 2017).

### 3.3.4. Terminologia utilizada na descrição das crises epiléticas

Na classificação dos diferentes tipos de crises epiléticas são empregues diversos termos que permitem descrever as manifestações de uma dada crise. Assim, as manifestações motoras que ocorrem em ambas as crises focais e generalizadas podem ser descritas do seguinte modo:

- Crises mioclónicas: caracterizam-se por movimentos súbitos e breves, semelhantes aos causados por um choque elétrico, que atingem as extremidades, a face ou o tronco e ocorrem predominantemente nas horas antes do doente ir dormir ou nas horas imediatamente após acordar, podendo também ocorrer durante o sono. Estes movimentos podem ser isolados ou repetitivos e podem ocorrer num só músculo ou num conjunto de músculos (Cervenka & Kaplan, 2016; Penry, 1981).
- Crises clónicas: consistem em movimentos repetitivos dos membros.
- Crises tónicas: caracterizam-se por contrações musculares violentas, que tornam os músculos rígidos e fixam o corpo numa determinada posição. Esta contração dos

músculos pode levar à interrupção dos movimentos da respiração, o que resulta no aparecimento de cianose e na dilatação das pupilas.

- Crises atónicas: resultam na perda súbita do tónus muscular, que pode ocorrer em algumas partes do corpo, como a cabeça ou no corpo inteiro, levando à queda do doente e à possível ocorrência de lesões, sobretudo na face. Quando ocorre perda de consciência, esta perda é muito breve (Penry, 1981).

Por sua vez, as crises generalizadas tónico-clónicas, anteriormente denominadas de «grand mal», consistem numa fase tónica seguida de uma fase clónica. Assim, a crise inicia-se com a perda repentina de consciência acompanhada pela contração súbita dos músculos, que resulta na queda do doente e consequente ocorrência de lesões, ficando este deitado num estado de rigidez que se pode manifestar com a extensão dos membros e o arqueamento das costas. Quando os músculos do sistema respiratório são atingidos, a respiração fica comprometida, podendo o indivíduo desenvolver cianose e emitir alguns sons, semelhantes a gemidos. Ainda durante a fase tónica pode haver a mordedura da língua e a perda do controlo do esfíncter urinário. Seguidamente dá-se a fase clónica, onde ocorrem movimentos convulsivos clónicos, podendo haver também salivação e a recuperação de alguma da função respiratória. No final da crise, os músculos do corpo relaxam e o doente respira profundamente, mantendo-se ainda inconsciente por um período de tempo variável. A fase tónica da crise tem uma duração aproximada de 10 a 30 segundos, enquanto a fase clónica dura entre 30 a 60 segundos (Lomen-Hoerth, 2014; Penry, 1981).

Em relação às crises de ausência, anteriormente designadas de «petit mal», estas ocorrem no espaço de poucos segundos, podendo durar até meio minuto, e caracterizam-se por um período no qual o doente interrompe subitamente as suas atividades, normalmente não respondendo aos estímulos exteriores e permanecendo com o olhar fixo. Poderá ocorrer um breve reviramento dos olhos, movimento das pálpebras ou tremor da cabeça, depois do qual o doente volta a estar perceptível, podendo não ter conhecimento da crise. Deste modo, as crises de ausência poderão ser confundidas com um estado de distração e falta de atenção, sobretudo em crianças (Cervenka & Kaplan, 2016; Penry, 1981).

**Tabela 2** – Classificações dos diferentes tipos de crises epilépticas referentes a 1981 e 2017, incluindo a revisão de conceitos e terminologia de 2010 elaboradas pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. Adaptado de (Berg et al., 2010; Robert S. Fisher et al., 2017; Penry, 1981).

Classificação 1981		Revisão de conceitos e terminologia 2010		Classificação 2017	
Crise parcial	<b>Parcial simples</b> Com sintomas motores Com sintomas somatossensoriais ou sensoriais especiais Com sintomas ou sinais autonómicos Com sintomas psíquicos	Crise focal	Sem perda de consciência	Crise com origem focal	<b>Manutenção da percepção</b> <b>Comprometimento da percepção</b>
	<b>Parcial complexa</b> Crise parcial simples seguida de perda de consciência Perda de consciência desde o início da crise		Com perda de consciência		<b>Motora</b> Automatismos Atónica Clónica Espasmos epilépticos Hipercinética Mioclónica Tónica <b>Não motora</b> Autonómica Paragem de atividade ( <i>behavior arrest</i> ) Cognitiva Emocional Sensorial
	<b>Generalizada secundária</b> Crise parcial simples com evolução para convulsões generalizadas Crise parcial complexa com evolução para convulsões generalizadas Crise parcial simples com evolução para parcial complexa com evolução para generalizada		Evolução para crise convulsiva bilateral		
Crise generalizada	Ausência	Crise generalizada	<b>Ausência</b> Típica Atípica Ausência com características especiais <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mioclonia de ausência</li> <li>• Mioclonia da pálpebra</li> </ul>	Crise com origem generalizada	<b>Motora</b> Tónico-clónica Clónica Tónica Mioclónica Mioclónico-tónico-clónica Mioclónico-atónica Atónica Espasmos epilépticos <b>Não motora (ausência)</b> Típica Atípica Mioclónica Mioclonia da pálpebra
	Mioclónica		<b>Mioclónica</b> Mioclónica Mioclónica atónica Mioclónica tónica		
	Clónica		Clónica		
	Tónica		Tónica		
	Tónico-clónica		Tónico-clónica	Crise com origem desconhecida	<b>Motora</b> Tónico-clónica Espasmos epilépticos <b>Não motora</b> Paragem de atividade ( <i>behavior arrest</i> )
Atónica	Atónica	<b>Crise focal com evolução para tónico-clónica bilateral</b> <b>Não classificada</b>			

### 3.3.5. Tipos de epilepsias

As epilepsias podem ser organizadas de acordo com o tipo de crise epilética de que o doente padece. À semelhança da classificação dos diferentes tipos de crises epiléticas, a classificação dos tipos de epilepsias foi atualizada em 2017, pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, pelo que atualmente existem quatro categorias de epilepsias, sendo elas: epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia generalizada e focal combinadas e a desconhecida (Tabela 3). Os critérios para a integração nas diferentes categorias baseiam-se em dados clínicos, com complementação dos resultados do EEG (Scheffer et al., 2017).

**Tabela 3** – Classificação das epilepsias de acordo com a ILAE. Adaptado de (Scheffer et al., 2017).

<b>Tipos de epilepsias</b>	<b>Crítérios de integração</b>
Generalizada	Crises generalizadas
Focal	Crises que envolvem apenas um hemisfério cerebral Inclui as crises focais com evolução para tónico-clónica bilateral
Generalizada e focal combinadas	O doente apresenta crises focais e generalizadas
Desconhecida	Diagnóstico de epilepsia estabelecido, sem informação suficiente para determinar se as crises são focais ou generalizadas Sem dados do EEG ou EEG com resultados inconclusivos

### 3.3.6. Estado de mal epilético

O estado de mal epilético não é um tipo de crise epilética, nem um tipo de epilepsia, sendo uma condição caracterizada por uma falha nos mecanismos responsáveis pela finalização ou pelo início da crise, que resulta no seu prolongamento anormal ou na ocorrência de diversas crises de forma sucessiva e persistente. Esta condição pode ter consequências como a morte ou lesão neuronal e a alteração das redes neuronais, dependendo do tipo de crise epilética envolvida e da sua duração. No estado de mal epilético pode-se distinguir dois momentos temporais importantes: o primeiro é o ponto a partir do qual se considera a crise epilética anormalmente prolongada, que é a altura na qual se deve iniciar o tratamento; o segundo momento corresponde ao tempo a partir do qual já existe risco do doente desenvolver consequências a longo prazo. Estes dois pontos temporais variam consoante o tipo de crise epilética envolvida e ainda não estão estabelecidos para a maioria dos tipos de crises (Trinka et al., 2015).

### 3.4. Síndromes epiléticas

Uma síndrome epilética consiste numa condição com determinadas características clínicas e eletrofisiológicas únicas. Estas características que são usualmente avaliadas no exame clínico feito ao doente, permitem distinguir entre as diferentes síndromes atualmente reconhecidas e incluem: a idade na qual surge, o tipo de crises epiléticas envolvidas, os fatores que desencadeiam as crises, os resultados do EEG e dos exames de neuroimagem, o estado cognitivo e de desenvolvimento do doente e o envolvimento motor e sensorial (Berg et al., 2010; R. Chang et al., 2017; Engel, 2006). Apesar da identificação de uma síndrome epilética constituir a terceira etapa do diagnóstico da doença, vindo logo a seguir à determinação do tipo de crise epilética e do tipo de epilepsia, a verdade é que nem todos os casos da doença se enquadram numa síndrome epilética definida, sendo nestes casos o diagnóstico do doente feito somente com os dois primeiros parâmetros (Engel, 2001; Scheffer et al., 2017).

Uma determinada síndrome poder ter diferentes etiologias e envolver mais do que um tipo de crise epilética (Engel, 2006). A correta identificação do tipo de síndrome que afeta o doente é importante, pois tem implicações não só ao nível do prognóstico, como do tratamento, havendo inclusive determinados fármacos antiepiléticos que não podem ser administrados em algumas síndromes, pois podem provocar um agravamento das crises epiléticas (R. Chang et al., 2017; International League Against Epilepsy, 2018).

Existem dois grandes grupos de síndromes epiléticas: as encefalopatias epiléticas e as síndromes epiléticas benignas. As primeiras constituem um grupo heterogéneo de distúrbios epiléticos graves que geralmente surgem no início da vida e estão associados a uma atividade epilética cerebral contínua, acompanhada de problemas cognitivos e comportamentais (Consortium, Phenome, & Project, 2013; Hussain, 2018). Além disso, algumas encefalopatias epiléticas estão associadas à resistência aos antiepiléticos e a uma elevada mortalidade (Lee, 2018). Por sua vez, as síndromes epiléticas benignas englobam síndromes associadas a crises epiléticas de fácil tratamento ou que não necessitam de tratamento, nas quais geralmente existe remissão da doença, sem deixar sequelas (Engel, 2001).

Relativamente à etiologia, as síndromes epiléticas podem ser sintomáticas, quando ocorrem como consequência de uma lesão cerebral identificável, ou idiopáticas, nos casos em que não há indícios de lesão no cérebro causadora da doença, nem estão presentes mais sinais ou sintomas, sendo geralmente presumida uma causa genética (Engel, 2001).

### 3.5. Causas e etiologias da epilepsia

A epilepsia é uma doença que pode ser desenvolvida em consequência de diversas causas, podendo estas ser adquiridas ou genéticas, estando também bem demonstrado que fatores ambientais, como o stress, a falta de sono e episódios de doença aguda, aumentam o risco de indivíduos epiléticos terem crises. Atendendo a que algumas epilepsias são causadas por mutações genéticas passíveis de serem herdadas pela descendência e tendo em conta que a etiologia da doença tem influência sobre a escolha do tratamento, torna-se importante identificar a causa etiológica da epilepsia dos doentes, desde a ocorrência da primeira crise epilética. Neste sentido, são consideradas seis etiologias diferentes: a estrutural, a genética, a infecciosa, a metabólica, a imune e a desconhecida, podendo uma epilepsia ter mais do que uma etiologia (Scheffer et al., 2017).

Relativamente à etiologia estrutural, esta refere-se a qualquer anomalia estrutural no cérebro visível através de exames de neuroimagem, que juntamente com os resultados do EEG, demonstre ser a causa mais plausível da epilepsia do doente (Scheffer et al., 2017). Estas anomalias estruturais poderão ser adquiridas ou terem origem genética e são muitas vezes responsáveis pelo desenvolvimento de epilepsias focais. As causas mais comuns são: tumores benignos e malignos; doenças infecciosas virais, bacterianas ou parasitárias; doenças cerebrovasculares, como os AVC; traumatismos; encefalopatias hipóxico-isquémicas; malformações no desenvolvimento do córtex cerebral e disfunções metabólicas (Aronica & Mühlebner, 2017; Scheffer et al., 2017).

Por sua vez, a etiologia genética pressupõe que a doença seja causada por uma mutação genética, conhecida ou não, responsável pela ocorrência das crises epiléticas. As epilepsias de causa genética são várias e para a grande maioria ainda não foram identificados os genes responsáveis (Scheffer et al., 2017). Contudo, sabe-se que as mutações podem ser herdadas dos progenitores, seguindo os padrões da herança mendeliana, podendo ser autossómicas ou ligadas ao cromossoma X recessivas ou dominantes; através de herança mitocondrial ou ainda por padrões mais complexos, envolvendo múltiplos genes (Lee, 2018; Moshé et al., 2015). Além disso, a epilepsia de etiologia genética pode surgir a partir de mutações *de novo*, que têm origem no próprio indivíduo, que apesar de não terem sido herdadas a partir dos progenitores, poderão vir a ser transmitidas à descendência (Moshé et al., 2015; Scheffer et al., 2017). Por fim, os indivíduos podem apresentar mosaïcismo para uma determinada mutação, o que significa que possuem duas populações de células geneticamente distintas: uma população que contém o alelo mutado e outra que possui o alelo *wild-type* ou selvagem, isto é o não causador de doença. A proporção de células com o alelo

mutado é variável entre indivíduos mosaicos e afeta a severidade da doença, pelo que proporções mais baixas de células mutadas determinam epilepsias menos graves (Scheffer et al., 2017).

Em relação à etiologia infecciosa, esta constitui a etiologia da epilepsia mais comum a nível mundial e refere-se a epilepsias que se desenvolvem no contexto de uma infeção ou após uma infeção já estar resolvida, não sendo neste caso as crises epiléticas somente um sintoma de um processo infeccioso agudo. Assim, as infeções mais comuns são: a neurocisticercose, a tuberculose, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), a malária cerebral, as toxoplasmoses cerebrais e as infeções congénitas pelo vírus Zika e citomegalovírus. Estas infeções, por vezes, podem levar a alterações estruturais do córtex cerebral, conseqüentes à ação direta do agente patogénico ou do processo inflamatório, resultando no desenvolvimento de tecido epileptogénico (Scheffer et al., 2017; Vezzani et al., 2016).

No que diz respeito à etiologia metabólica, esta refere-se a epilepsias que derivam de uma disfunção metabólica, na qual as crises epiléticas são um sintoma relevante. A maioria destas epilepsias são causadas por alterações genéticas, mas algumas são de causa adquirida. Por sua vez, a etiologia imune consiste em casos de epilepsia decorrentes de encefalites autoimunes, isto é, inflamações do sistema nervoso central mediadas por autoimunidade. Nestes casos, o tratamento inclui a administração ao doente de imunoterapia direcionada. Por último, os casos em que a causa da doença ainda não foi descoberta ficam incluídos na sexta e última classe, a desconhecida. (Scheffer et al., 2017).

Durante o primeiro ano de vida, as etiologias mais comuns de epilepsia são as malformações estruturais do cérebro ou as disfunções metabólicas. No entanto, para algumas das síndromes epiléticas desenvolvidas no primeiro ano de vida a única causa identificada são predisposições genéticas (Deprez, Jansen, & De Jonghe, 2009).

### **3.6. Diagnóstico**

O diagnóstico da epilepsia baseia-se na sua definição prática, sendo portanto, realizado quando há evidências da existência de uma síndrome epilética, ou quando houve ocorrência de pelo menos uma crise epilética, segundo os padrões já acima mencionados (Robert S. Fisher et al., 2017). Assim, após a ocorrência de um episódio sugestivo de crise epilética, o doente deve realizar um exame clínico rigoroso com a finalidade de identificar se tal evento se tratou de facto de uma crise epilética, e, se tal se confirmar, determinar se a crise

foi aguda, reflexa ou não provocada, para por fim se poder confirmar ou não o diagnóstico de epilepsia (Devinsky et al., 2018). Quando um doente é diagnosticado com epilepsia, baseando-se em fortes evidências, a próxima etapa é a determinação do(s) tipo(s) de crise(s) epilética(s), o tipo de epilepsia, quando aplicável, a síndrome epilética, e sempre que possível, é feita a identificação da etiologia (Scheffer et al., 2017). O exame clínico feito ao doente engloba várias componentes:

- **Historial médico:**

Atendendo a que a epilepsia é uma doença na qual o diagnóstico assenta fortemente na componente clínica, é importante efetuar uma avaliação rigorosa do historial médico e familiar do doente, bem como do episódio de crise epilética do doente. Assim sendo, deve ser feita uma descrição detalhada do evento, por parte das testemunhas e do doente, devendo este relatar as suas experiências imediatamente antes e após o período de crise, bem como durante a fase inicial e o decorrer da mesma e descrever o contexto na qual ocorreu. A filmagem do evento, cada vez mais fácil de ser feita, através do crescente uso de *smartphones*, permite obter dados mais detalhados e fiáveis, podendo ajudar o clínico a distinguir entre uma crise epilética e uma crise semelhante não epilética, a reconhecer o tipo de crise epilética ocorrido e identificar pormenores da crise que poderão passar despercebidos pelas testemunhas, como por exemplo, a inversão dos olhos (Devinsky et al., 2018; Moshé et al., 2015).

Na avaliação do historial médico do doente deve-se incluir dados anteriores ao seu nascimento e dados sobre o seu desenvolvimento físico e cognitivo. Deve ser tida em conta a idade na qual ocorreu a primeira crise, a duração dos eventos, os fatores desencadeadores, a variação diurna, a frequência de ocorrência dos eventos, o período máximo livre de crises e se estas provocaram lesões no doente. Em relação à história familiar, deve-se procurar saber se há registo de casos de epilepsia, convulsões febris ou outros problemas, como doenças psiquiátricas ou autismo. No caso da consulta clínica ter sido realizada após a aparente primeira crise epilética do doente, deve-se averiguar se outras crises ocorreram no passado, atendendo a que, por vezes, as crises manifestam-se através de sinais e sintomas muito subtis que poderão facilmente passar despercebidos pelos doentes (Devinsky et al., 2018).

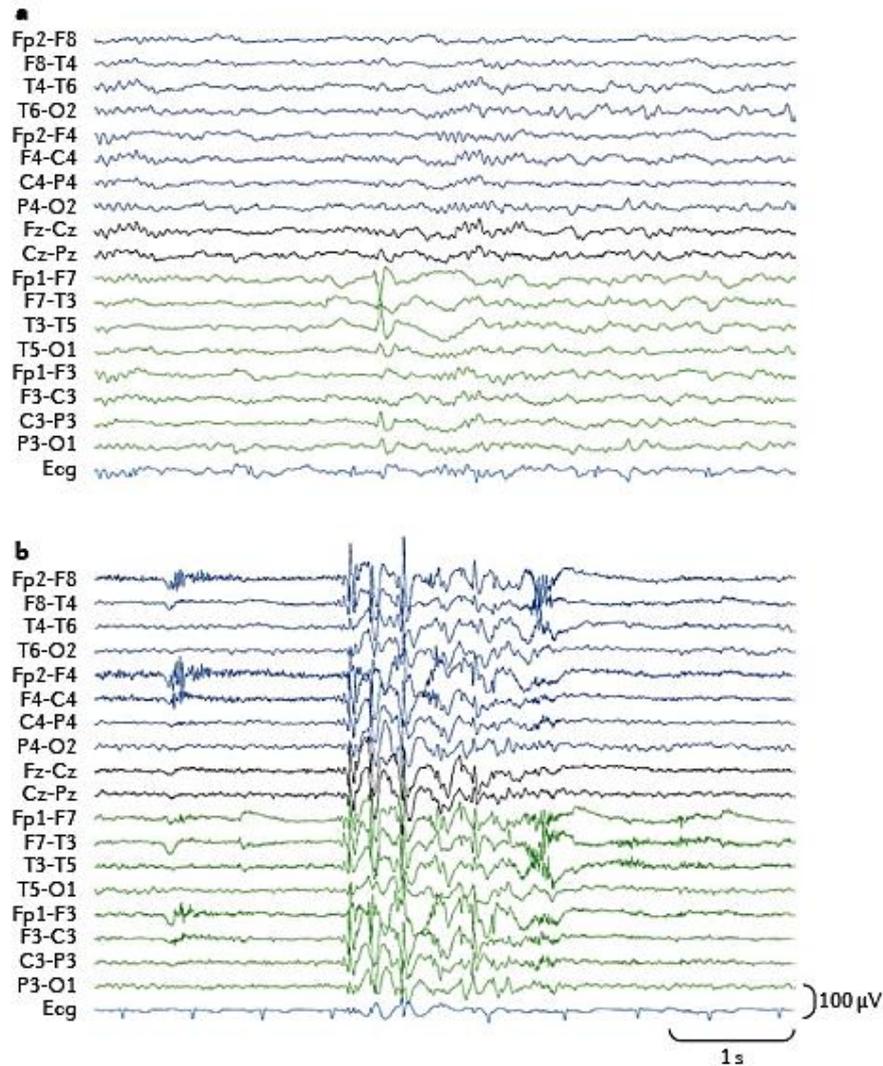
- **Exame físico e neurológico:**

O trabalho de diagnóstico deve incluir um exame físico completo e uma avaliação neurológica, atendendo a que algumas características físicas próprias do indivíduo poderão estar associadas a condições ou patologias que têm como sintoma habitual a ocorrência de crises epiléticas. Além disso, lesões físicas adquiridas durante um episódio de crise, como por

exemplo, a mordedura lateral da língua, poderão ajudar o clínico a distinguir entre uma crise epilética e uma crise semelhante não epilética. Por sua vez, todos os doentes deverão fazer um exame neurológico, de modo a averiguar se estão presentes défices cognitivos e perturbações comportamentais ou de humor (Devinsky et al., 2018).

- **EEG:**

Como foi referido anteriormente, o diagnóstico da epilepsia baseia-se essencialmente em dados clínicos, atendendo a que um EEG normal não é fator de exclusão do diagnóstico da doença, do mesmo modo que um EEG anormal não constitui um critério imediato de diagnóstico de epilepsia, caso haja incertezas em relação à ocorrência de uma crise epilética. Não obstante, um EEG deve ser feito após a ocorrência de uma primeira crise epilética não provocada ou sempre que há suspeita de epilepsia, podendo os seus resultados ajudar o clínico a diferenciar uma crise epilética de uma crise semelhante não epilética, a definir o tipo de crise epilética e de síndrome epilética presentes e a prever o risco de ocorrer futuras crises (Figura 3).



**Figura 3** –EEG de um doente com epilepsia do lobo temporal esquerdo (a), e de um doente com epilepsia generalizada (b). Reproduzido de (Devinsky et al., 2018).

Caso os resultados do EEG inicial forem negativos, poder-se-á efetuar um EEG com privação de sono ou ainda um EEG em ambulatório de longo termo ou um vídeo-EEG (Devinsky et al., 2018).

- **Exames de neuroimagem:**

Os exames de neuroimagem, para além de poderem ajudar no diagnóstico da epilepsia, têm a capacidade de identificar lesões epileptogénicas no cérebro, devendo por isso ser realizados em doentes com crises epiléticas de início recente, exceto no caso de epilepsias generalizadas idiopáticas. Os dois exames de neuroimagem disponíveis são a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, sendo a primeira a técnica preferencial,

por ter a capacidade de identificar alterações subtis ao cérebro, que a tomografia computadorizada não deteta. Contudo, esta última é muitas vezes a primeira a ser efetuada, atendendo ao seu fácil acesso. A identificação de zonas epileptogénicas poderá fornecer informações relativamente ao prognóstico da doença e ajudar na ponderação e planificação de uma cirurgia, caso o tratamento com fármacos antiepiléticos falhe (Devinsky et al., 2018; Duncan et al., 2006).

- **Análises laboratoriais:**

Após a ocorrência de uma primeira crise epilética aparentemente não provocada poderão ser realizadas diversas análises laboratoriais, de acordo com as suspeitas do clínico. Assim, poderá ser requerido um hemograma completo, a medição dos valores de glicémia e dos eletrólitos, bem como uma punção lombar e análises toxicológicas (Devinsky et al., 2018; Moshé et al., 2015). Além disso, em casos raros onde há suspeita de uma causa imune, poderão ser realizadas análises serológicas aos doentes, sendo os anticorpos mais comuns os que atuam contra os canais de potássio dependentes de voltagem; os recetores do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA); os recetores de glicina e a enzima glutamato descarboxilase (Brenner et al., 2013; Devinsky et al., 2018).

- **Testes genéticos:**

A evolução das técnicas de sequenciação do genoma possibilitou, nos últimos anos, a crescente identificação de genes associados à epilepsia. Neste sentido, atualmente estão disponíveis diversos testes genéticos que têm a capacidade de identificar mutações genéticas nos doentes e, assim, detetar a causa da epilepsia do doente (Devinsky et al., 2018). A identificação das alterações genéticas presentes num determinado doente pode ajudar na escolha do fármaco antiepilético mais adequado, atendendo a que certas síndromes epiléticas estão associadas a resistência aos antiepiléticos ou ao agravamento das crises (Deprez et al., 2009; Devinsky et al., 2018).

## 4. Abordagens terapêuticas

O tratamento farmacológico da epilepsia tem como principais objetivos acabar ou diminuir a frequência da ocorrência de crises epiléticas e melhorar, de um modo geral, a qualidade de vida do doente, com o mínimo possível de reações adversas. (Devinsky et al., 2018). A principal abordagem terapêutica nesta doença é a utilização de fármacos antiepiléticos com efeito anticonvulsivante, cuja principal ação fisiológica é a redução da propensão do córtex cerebral gerar crises epiléticas. Neste sentido, a terapêutica farmacológica da epilepsia é essencialmente sintomática, não tendo sido ainda desenvolvidos fármacos capazes de atuar ao nível dos mecanismos epileptogénicos causadores da doença (Reif, Tsai, Helbig, Rosenow, & Klein, 2017).

Como foi já referido anteriormente, cerca de um terço dos doentes é resistente ao tratamento com antiepiléticos, e, apesar de nos últimos anos terem sido lançados no mercado novos fármacos, esta situação mantêm-se. Contudo, existem terapêuticas alternativas não farmacológicas que poderão ser uma opção para estes doentes, como a dieta cetogénica, a estimulação do nervo vago, a estimulação cerebral profunda e a cirurgia cerebral. As três primeiras opções terapêuticas têm demonstrado apenas uma eficácia limitada, enquanto a cirurgia permite o controlo eficaz das crises epiléticas a longo termo, contudo somente alguns doentes cumprem os requisitos para se candidatarem à cirurgia (Devinsky et al., 2018; Falcicchia, Simonato, & Verlengia, 2018).

### 4.1. Terapêutica farmacológica

Os antiepiléticos utilizados no tratamento da epilepsia atuam ao nível de alvos moleculares localizados no cérebro, com o objetivo de modificar a excitabilidade excessiva e anormal dos neurónios e de reduzir o processo de sincronização associados à formação e propagação de crises epiléticas. Estes alvos podem ser canais iónicos, transportadores de neurotransmissores ou enzimas responsáveis pelo seu metabolismo (Rogawski & Löscher, 2004).

Os antiepiléticos utilizados na prática clínica podem ser divididos em fármacos de primeira geração e fármacos de segunda geração (Tabela 6, apresentada na página 47) (Cook & Bensalem-Owen, 2011). Os primeiros são utilizados no tratamento da epilepsia há várias décadas, estando geralmente associados ao desenvolvimento de maior número de reações

adversas e à interação com outros fármacos, por serem capazes de induzir e inibir certas enzimas envolvidas no metabolismo hepático (McNamara, 2011; Porter & Meldrum, 2012). Por sua vez, os antiepiléticos de nova geração são mais vantajosos em termos de propriedades farmacocinéticas, de interações farmacológicas e estão associados a reações adversas mais toleráveis e que geralmente são mais notórias no período inicial do tratamento (Devinsky et al., 2018). Por este motivo, estes fármacos são muitas vezes preferidos em relação aos de primeira geração, apesar destes terem uma utilização clínica bem estabelecida (Porter & Meldrum, 2012).

Apesar da existência de diversos fármacos passíveis de serem utilizados no tratamento da epilepsia, a escolha do antiepilético a ser administrado a determinado doente deve ter em conta vários fatores, como a síndrome epilética e o tipo de crises de que padece, o perfil farmacocinético e de reações adversas do fármaco, bem como a possibilidade de este interagir com outros medicamentos que o doente tome (Devinsky et al., 2018). Além disso, deve ser tido em consideração a idade do doente, e se este for mulher, a possibilidade de vir a engravidar durante o tratamento, uma vez que vários antiepiléticos são teratogénicos (Devinsky et al., 2018; McNamara, 2011). A utilização de um fármaco em monoterapia é preferível, devido à ocorrência de menos reações adversas, devendo esta estratégia ser implementada em doentes nos quais a doença não é grave e que respondam adequadamente ao primeiro antiepilético escolhido. No caso deste falhar, deve ser substituído por um outro fármaco, pelo que o tratamento com mais de um antiepilético em simultâneo deve ser somente implementado caso o doente também não responda ao fármaco de segunda linha (McNamara, 2011; Porter & Meldrum, 2012).

Após o início da terapêutica farmacológica, cerca de 80 % dos doentes desenvolvem reações adversas, sendo estas principalmente efeitos neurológicos, como a sedação, tonturas, visão turva, diplopia e tremores. Estas reações agudas são transversais a todos os antiepiléticos e estão relacionadas com a dose do fármaco, pelo que podem ser minimizadas com um aumento progressivo da mesma. Por sua vez, as reações adversas imunomediadas iniciam-se semanas a meses após o início do tratamento e são mais comuns ocorrerem com determinados antiepiléticos. A reação imunomediada mais comum é o exantema maculopapular eritematoso, que pode surgir com o tratamento com fármacos como a fenitoína, a oxacarbazepina, o fenobarbital, a lamotrigina e sobretudo com a carbamazepina. A maioria das reações adversas cutâneas desaparece após a descontinuação do fármaco, no entanto, poderão ser graves, como é o caso do eritema multiforme, da síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e da necrólise epidérmica tóxica (TEN), podendo estas últimas ser fatais (Devinsky et al., 2018).

Um dos problemas associados ao tratamento da epilepsia é a não adesão à terapêutica com os antiepiléticos, que poderá ser motivada pela longa duração do tratamento e pelo surgimento de reações adversas provocadas pelos fármacos (McNamara, 2011). Este problema está associado a um aumento do risco de morte, bem como ao aumento do número de emergências médicas e de hospitalizações, e da ocorrência de acidentes automóveis e fraturas ósseas (Faught, Duh, Weiner, Guérin, & Cunnington, 2008).

#### 4.1.1. Nota histórica

O primeiro composto a ser considerado um antiepilético eficaz foi o brometo de potássio, tendo este sido utilizado com sucesso pelo obstetra Charles Locock no tratamento de mulheres com “epilepsia histérica associada ao ciclo menstrual”, em meados do século XIX. Mais tarde, o psiquiatra Alfred Hauptmann ao utilizar o fenobarbital, na altura comercializado como hipnótico, nos seus doentes epiléticos, observou que os mesmos tinham muito menos crises epiléticas após a toma do fármaco, descobrindo assim as propriedades anticonvulsivas deste composto (Brodie, 2010).

Posteriormente, nos anos 30 do século XX, Houston Merritt e Tracy Putnam desenvolveram o teste de convulsão por eletrochoque, com a finalidade de estudar a atividade anticonvulsiva de diversos fármacos. Com o objetivo de descobrirem um antiepilético menos sedativo que o fenobarbital, Merritt e Putnam analisaram diversos compostos fenólicos não sedativos, dos quais apenas a fenitoína demonstrou ser eficaz e suficientemente segura para poder ser administrada de forma regular (Brodie, 2010; McNamara, 2011). Nos anos 40 do século XX, a troxidona foi aprovada para o tratamento da epilepsia de ausência, tendo sido substituída em 1958, pela etosuximida, por esta ser menos tóxica (Brodie, 2010).

Até 1965 todos os fármacos aprovados para o tratamento da epilepsia tinham uma estrutura química semelhante à do fenobarbital, tendo surgido a partir dessa data novos compostos com estruturas químicas muito distintas, como a carbamazepina, aprovada como antiepilético em 1965, e o valproato de sódio, que começou a ser comercializado em 1967. Também na década de 60, as então recentemente descobertas benzodiazepinas demonstraram ser eficazes no tratamento da epilepsia, sendo ainda utilizadas atualmente para tratar doentes com resistência aos antiepiléticos e nos casos de estado de mal epilético convulsivo (Brodie, 2010; McNamara, 2011).

Por fim, a partir de 1989 diversos novos fármacos foram desenvolvidos e aprovados para a utilização na epilepsia, como por exemplo, a lamotrigina, a gabapentina e o topiramato,

tendo esta nova geração de antiepiléticos um melhor perfil de segurança e tolerabilidade. Alguns destes novos fármacos estão aprovados para a epilepsia apenas como terapêutica adjuvante, como é o caso da pregabalina (Magiorkinis, Diamantis, Sidiropoulou, & Panteliadis, 2014).

#### 4.1.2. Mecanismos de ação

A ação anticonvulsivante dos antiepiléticos é desenvolvida através da modificação seletiva da atividade excitatória dos neurónios envolvidos nas crises epiléticas, de modo a não afetar a atividade neuronal normal (Rogawski & Löscher, 2004). Esta ação exerce-se essencialmente através de três mecanismos, sendo eles: a estimulação da ação inibitória do GABA, o bloqueio dos canais de sódio e o bloqueio dos canais de cálcio (Rang et al., 2011a). Os fármacos utilizados no tratamento das formas mais comuns de crises epiléticas, sendo elas as de origem focal e as crises focais com evolução para tónico-clónica bilateral, parecem atuar através de um dos dois primeiros mecanismos de ação, enquanto que o tratamento eficaz das crises de ausência é apenas alcançado com recurso a antiepiléticos que atuem ao nível da inibição dos canais de cálcio (McNamara, 2011). Alguns fármacos exercem a sua ação anticonvulsivante através de mais do que um mecanismo diferente, sendo o contributo de cada um deles para o efeito terapêutico por vezes desconhecido (Rang et al., 2011a).

Apesar dos três mecanismos acima referidos serem os mais prevalentes nos antiepiléticos, nos últimos anos foram desenvolvidos novos fármacos que atuam em alvos terapêuticos diferentes, nomeadamente ao nível dos canais de potássio, dos recetores do glutamato, e de uma proteína envolvida na ligação das vesículas sinápticas à membrana celular (Cook & Bensalem-Owen, 2011; Rang et al., 2011a). Os alvos terapêuticos de alguns fármacos antiepiléticos estão representados na Figura 4.

- **Estimulação da ação inibitória do GABA**

Considerando o mecanismo fisiopatológico de uma crise epilética, é expectável que a estimulação da atividade inibitória do neurotransmissor GABA reduza a excitabilidade neuronal e aumente o limiar para a formação de uma crise. De facto, vários antiepiléticos exercem o seu efeito terapêutico através da regulação das sinapses inibitórias mediadas pelo GABA, quer a nível pré-sináptico como pós-sináptico, através de um dos seguintes modos: pela ação direta nos recetores GABA<sub>A</sub>; pela inibição da recaptação do GABA; ou pela inibição

da enzima GABA transaminase, responsável pela inativação do GABA (McNamara, 2011; Rang et al., 2011a).

Em relação aos recetores GABA<sub>A</sub>, estes constituem os principais alvos biológicos do GABA a nível pós-sináptico, e a sua ativação leva ao influxo de iões Cl<sup>-</sup> para o interior do neurónio, deixando-o assim num estado de hiperpolarização, o que impede a formação e transmissão de potenciais de ação. Por sua vez, a inibição da recaptção do GABA é feito através do bloqueio do transportador 1 do GABA (GAT-1), que está presente nas células neuronais e gliais, o que leva ao aumento da concentração deste neurotransmissor na sinapse (McNamara, 2011).

- **Bloqueio dos canais de sódio**

Um elevado número de antiepiléticos têm a capacidade de alterar a excitabilidade neuronal através da sua ação sobre os canais de sódio dependentes de voltagem, os quais são responsáveis por gerar o fluxo de iões necessário à formação de um potencial de ação (Rang et al., 2011a).

A nível fisiológico, os canais de Na<sup>+</sup> presentes na membrana neuronal encerram espontaneamente pouco tempo após a sua abertura, processo que se designa de inativação, e que pensa-se ser responsável pelo período refratário, que consiste num curto intervalo de tempo durante o qual o neurónio não é capaz de gerar um novo potencial de ação. Contudo, durante uma crise epilética, os neurónios são despolarizados e transmitem potenciais de ação a uma frequência anormalmente elevada (McNamara, 2011). Neste sentido, os antiepiléticos que atuam através do bloqueio dos canais de Na<sup>+</sup> ligam-se preferencialmente aos canais em estado de inativação destas células neuronais com elevada frequência de ativação, atrasando a sua recuperação e limitando a capacidade do neurónio transmitir potenciais de ação (McNamara, 2011; Rang et al., 2011a).

- **Bloqueio dos canais de cálcio**

Os antiepiléticos utilizados no tratamento das crises de ausência parecem exercer a sua ação terapêutica através do bloqueio dos canais de cálcio tipo T. Estes canais estão presentes ao nível do tálamo e caracterizam-se por serem ativados a potenciais de membrana inferiores, em comparação com outros canais de Ca<sup>2+</sup> expressos no cérebro. Estes canais tipo T, com baixo limiar de ativação, são responsáveis pela produção da atividade excitatória associada às crises de ausência, que é propagada até ao neocórtex, através de ligações excitatórias entre este e o tálamo (McNamara, 2011).

Por outro lado, a gabapentina, cuja estrutura química deriva do GABA, foi desenvolvida com o propósito de mimetizar a ação deste neurotransmissor ao nível do SNC (Sills, 2006). Contudo, tal não se verificou, sendo o efeito antiepilético deste fármaco, e do seu derivado pregabalina, sobretudo devido à ligação à subunidade  $\alpha_2\beta$ -1 dos canais de cálcio dependentes de alta voltagem, o que leva à redução da sua expressão a nível da membrana plasmática dos neurónios, e consequente diminuição do fluxo de cálcio para o interior das células e diminuição da libertação de neurotransmissores (Rang et al., 2011a; Sills, 2006).

- **Outros mecanismos de ação**

Como foi já referido anteriormente, alguns dos antiepiléticos desenvolvidos nos últimos anos exercem o seu efeito através da interação com alvos terapêuticos diferentes. Neste sentido, os antiepiléticos levetiracetam e brivaracetam atuam através da inibição da proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A) a qual se pensa estar envolvida no processo de fusão da vesícula sináptica à membrana plasmática, afetando a libertação dos neurotransmissores para a sinapse e atenuando, deste modo, a atividade excitatória dos neurónios (Cook & Bensalem-Owen, 2011; Rang et al., 2011a).

Por outro lado, a retigabina/ezogabina deve o seu efeito anticonvulsivo sobretudo à ativação dos canais de potássio KCNQ2 e KCNQ3, fazendo com que estes permaneçam abertos por mais tempo (Cook & Bensalem-Owen, 2011). Por fim, alguns fármacos têm a capacidade de atuar ao nível dos recetores ionotrópicos NMDA e ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) do glutamato, envolvidos na propagação da atividade excitatória neuronal. Os antiepiléticos que parecem exercer alguma atividade ao nível dos recetores NMDA incluem o topiramato, a zonisamida, o felbamato e o fenobarbital, enquanto que o bloqueio dos recetores AMPA parece ser o principal mecanismo de ação do perampanel (Cook & Bensalem-Owen, 2011; Rogawski & Löscher, 2004).

O desenvolvimento de fármacos com novos alvos terapêuticos é de grande interesse no tratamento da epilepsia, uma vez que poderão estar associados ao surgimento de menos reações adversas e poderão constituir uma opção terapêutica eficaz para doentes resistentes aos fármacos atualmente disponíveis, quer através da utilização em monoterapia, ou pelo efeito sinérgico com outros antiepiléticos (Cook & Bensalem-Owen, 2011).

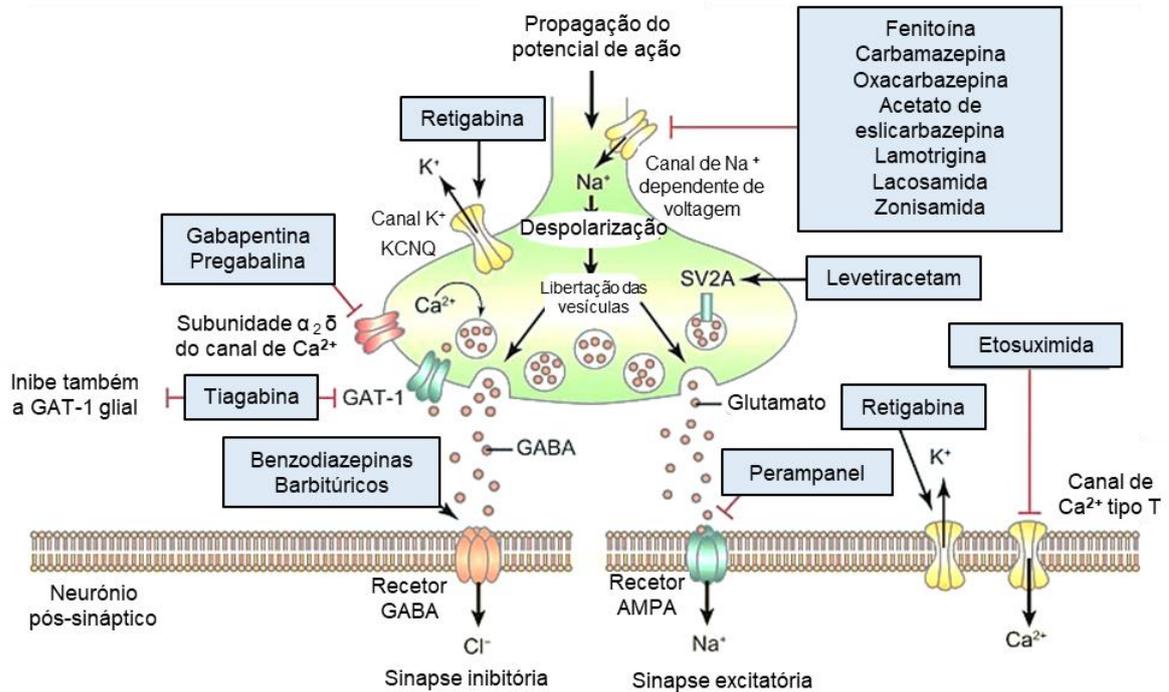


Figura 4 – Alvos terapêuticos de alguns fármacos antiepiléticos. Adaptado de (Shih et al., 2013).

### 4.1.3. Farmacocinética

A resposta aos fármacos é influenciada, não só pela sua interação com os alvos terapêuticos, mas também pelos processos farmacocinéticos a que o fármaco é sujeito no organismo, isto é, a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção, e que determinam a sua concentração plasmática e disponibilidade no local de ação (Eap, 2016). De um modo geral, o desempenho funcional destes processos resulta da combinação de fatores ambientais, genéticos e de determinantes associados à doença (Klotz, 2007).

No que diz respeito aos processos de absorção, distribuição e excreção, a sua regulação é feita com o importante contributo das proteínas de transporte, uma vez que estas estão presentes ao nível de diversos tecidos e órgãos, como o intestino, o fígado, os rins e a barreira hemato-encefálica (BHE) (Evans & Mcleod, 2003; Lai et al., 2012). Por sua vez, o metabolismo dos antiepiléticos é feito sobretudo a nível hepático, através de vários processos, nos quais participam diferentes enzimas (Klotz, 2007).

#### 4.1.3.1. Proteínas de transporte

O SNC encontra-se separado da circulação sanguínea sistémica pela BHE, que consiste numa interfase constituída pelas células endoteliais dos capilares do cérebro, por pericitos, uma membrana basal e asterócitos, e cuja função é regular a entrada e saída de substâncias do SNC, de modo a protegê-lo de variações ao nível dos constituintes do sangue e de compostos tóxicos (Figura 5) (Mahringer & Fricker, 2016; Saidijam, Dermani, Sohrabi, & Patching, 2017). Esta regulação é feita essencialmente através de proteínas de transporte que se encontram na face luminal da membrana plasmática das células endoteliais e que permitem a passagem de nutrientes, péptidos e iões e fazem o efluxo de compostos potencialmente perigosos, de resíduos do metabolismo, e também de xenobióticos, incluindo os fármacos (Lai et al., 2012; Saidijam et al., 2017).

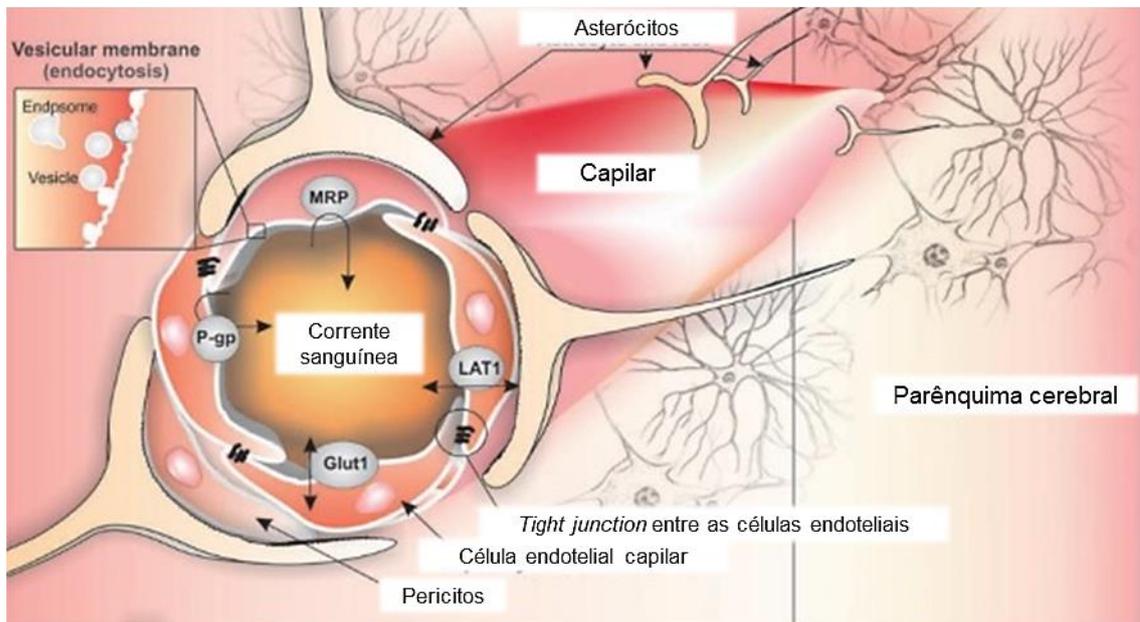


Figura 5 – Constituição da BHE. Adaptado de (Barar et al., 2016).

As proteínas de transporte podem ser divididas em duas grandes famílias: as *ATP-binding cassette* (ABC) e as proteínas transportadoras de solutos (SLC), sendo as primeiras as que mais participam no processo de remoção de fármacos das células endoteliais na BHE (Lai et al., 2012; Walker et al., 2015). Polimorfismos genéticos nos genes que codificam para estas proteínas podem causar alterações ao nível da sua atividade ou da sua expressão, afetando assim a farmacocinética dos fármacos e consequentemente a sua eficácia e o aparecimento de reações adversas (Lai et al., 2012).

- **ATP-binding cassette**

A família ABC é constituída por 48 proteínas transportadoras distribuídas por 7 subfamílias diferentes, de acordo com a semelhança na sequência dos seus aminoácidos, designadas de ABCA até ABCG (Mahringer & Fricker, 2016; Saidijam et al., 2017).

A proteína ABC mais estudada é a glicoproteína-P, também conhecida por *ATP-binding cassette subfamily B member 1* (ABCB1) ou *multi-drug resistance protein* (MDR1), que consiste num transportador de efluxo codificado pelo gene *MDR1/ABCB1* e que é expresso no cérebro ao nível dos astrócitos, dos neurónios e das células endoteliais da BHE (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Mahringer & Fricker, 2016). Tal como acontece com outras proteínas de transporte, a glicoproteína-P é responsável por impedir que xenobióticos atravessem a BHE e atinjam o cérebro, processo este que pode afetar a distribuição de muitos fármacos até ao seu local de ação, sendo a maioria dos seus substratos moléculas hidrófobas ou anfipáticas (Saidijam et al., 2017).

Na epilepsia, sobretudo na epilepsia resistente aos fármacos, há evidências da ocorrência de uma expressão anormalmente excessiva dos transportadores ABC quer ao nível da BHE, como também dos neurónios e astrócitos localizados no foco epilético, o que leva à redução da acumulação dos antiepiléticos no cérebro, onde se encontram os seus alvos terapêuticos (Mahringer & Fricker, 2016). Além disso, está também documentado o aumento da expressão, no cérebro, do transportador ABCC1 após a ocorrência de traumatismos cranianos graves (Willyerd et al., 2015).

### 4.1.3.2. Metabolismo

O metabolismo de fármacos consiste na produção de metabolitos com uma lipossolubilidade mais baixa comparativamente às moléculas do fármaco original, através de reações de catabolismo e anabolismo mediadas por enzimas, de modo a facilitar a sua excreção através da urina (He & Wan, 2018; Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2011b). Este é um processo importante para a eliminação dos fármacos, atendendo a que a maioria destes tem características lipofílicas, que promovem a sua passagem através das membranas biológicas e consequente acesso ao seu local de ação, mas também dificultam a sua excreção do organismo (Buxton & Benet, 2011).

Além de facilitar a eliminação dos fármacos do organismo, o metabolismo é também responsável pela inativação biológica e farmacológica dos mesmos, ao levar à produção de metabolitos inativos e mais polares, que são rapidamente excretados. Contudo, tal nem sempre acontece, podendo o metabolismo dos fármacos levar à produção de substâncias com atividade biológica ou tóxica. Por outro lado, existem compostos, designados de pró-fármacos, que são farmacologicamente inativos até serem metabolizados e originarem metabolitos com atividade farmacológica. Este tipo de fármacos é desenhado de modo a ultrapassar problemas inerentes à sua veiculação e a maximizar a quantidade de composto ativo que chega ao local de ação (Buxton & Benet, 2011; Rang et al., 2011b).

O metabolismo dos fármacos ocorre principalmente no fígado, onde se encontram as enzimas responsáveis pelas reações de biotransformação, podendo estas ser divididas em reações de fase I e reações de fase II (Buxton & Benet, 2011; Rang et al., 2011b). Na fase I ocorrem reações de catabolismo, sendo estas de oxidação, redução e hidrólise, que resultam na introdução ou exposição de um grupo funcional, como hidroxilo, tiol ou amina, na molécula de fármaco original. Este processo não causa um aumento muito acentuado da solubilidade aquosa dos compostos, no entanto, geralmente resulta na perda da sua atividade biológica. Caso não sejam rapidamente eliminados do organismo, os produtos do metabolismo de fase I podem sofrer biotransformações de fase II. Estas reações de fase II levam à formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional do metabolito de fase I, ou da molécula de fármaco original, e um composto endógeno, de modo a formar um conjugado geralmente inativo e com elevada solubilidade aquosa, que é rapidamente excretado pela urina ou fezes. Estes compostos endógenos que participam nestas reações de conjugação podem ser derivados de ácidos glucurónicos, sulfatos, glutations, aminoácidos ou acetatos (Buxton & Benet, 2011; Gonzalez, Coughtrice, & Tukey, 2011; Rang et al., 2011b).

Relativamente às enzimas envolvidas nas reações de biotransformação, estas são essencialmente oxigenases e transferases. As oxigenases participam nas reações de oxidação de fase I e incluem o sistema citocromo P450 (CYP), as monooxigenases contendo flavina (FMO) e as epóxido-hidrolases (EH), sendo os CYP e as FMO constituídas por várias famílias, cada uma delas codificada por vários genes. Por sua vez, as transferases estão envolvidas nas reações de fase II e incluem várias superfamílias de enzimas: as glutaciona-S-transferases (GST), as uridina-difosfato (UDP)-glucuronosiltransferases (UGT), as sulfotransferases (SULT), as N-acetiltransferases (NAT) e as metiltransferases (MT) (Gonzalez et al., 2011). As reações catalisadas por cada uma destas enzimas estão representadas na Tabela 4.

**Tabela 4** – Reações catalisadas pelas enzimas envolvidas nas biotransformações de fase I e fase II. Adaptado de (Gonzalez et al., 2011).

Enzima		Reação catalisada
Fase I	Citocromos P450 (CYP)	Várias reações de oxidação
	Monooxigenases contendo flavina (FMO)	
	Epóxido hidrolases (EH)	Hidrólise de epóxidos
Fase II	Glutaciona-S-transferases (GST)	Adição de glutaciona
	UDP-glucuronosiltransferases (UGT)	Adição de ácido glucurónico
	Sulfotransferases (SULT)	Adição de sulfato
	N-acetiltransferases (NAT)	Adição de um grupo acetil
	Metiltransferases (MT)	Adição de um grupo metil

A compreensão do metabolismo dos fármacos e do modo como as enzimas que dele fazem parte se expressam e desempenham a sua atividade num determinado indivíduo constitui um dos interesses da farmacogenómica (Buxton & Benet, 2011).

- **Citocromo P450**

O sistema citocromo P450 constitui uma superfamília de enzimas relacionadas entre si, mas com características distintas, designadas por CYP seguido de um número referente à família a que pertence, uma letra que representa a subfamília e um número que é atribuído individualmente a cada enzima dentro da subfamília (Rang et al., 2011b; Wilkinson, 2005). As diferentes enzimas CYP estão agrupadas tendo em conta a semelhança na sua sequência dos aminoácidos, existindo assim 18 famílias e 44 subfamílias (Zanger & Schwab, 2013). Para além de diferirem na sequência de aminoácidos, os CYPs também variam entre si na

sensibilidade a fatores indutores e inibidores e na especificidade das reações que catalisam (Rang et al., 2011b).

As diferentes enzimas do sistema CYP têm especificidade para diferentes substratos, podendo, no entanto, um determinado composto ser metabolizado por mais de uma enzima, variando, neste caso, a taxa a que a reação é catalisada em cada uma delas (Rang et al., 2011b). Neste sentido, muitos fármacos são metabolizados em concentrações clinicamente significativas por apenas uma enzima CYP, ou por um pequeno número delas. Dentro do sistema CYP, apenas cerca de uma dúzia de enzimas, pertencentes às famílias CYP1, CYP2 e CYP3, são responsáveis pela metabolização de 70 a 80 % de todos os fármacos utilizados atualmente na prática clínica (Zanger & Schwab, 2013).

A expressão genética e o funcionamento das enzimas CYP são influenciados por diversos fatores, como a idade, o sexo, as hormonas, a gravidez, alguns estados patológicos, como o cancro e processos inflamatórios, os mecanismos epigenéticos e os polimorfismos genéticos (Baskys, 2018). Atendendo a que todos estes fatores vão afetar o metabolismo dos fármacos e, deste modo, influenciar a sua eficácia e o aparecimento de reações adversas, o conhecimento dos mesmos é importante na previsão da resposta de determinado indivíduo aos fármacos (Baskys, 2018; Zanger & Schwab, 2013).

Nos humanos, as enzimas CYP são codificadas por 57 genes, tendo sido já identificados 449 SNPs para estes mesmos genes. Tendo em conta as várias combinações alélicas possíveis, podem-se distinguir essencialmente quatro fenótipos diferentes: os metabolizadores rápidos, os metabolizadores intermédios, os metabolizadores lentos e os metabolizadores ultrarrápidos, sendo a frequência dos mesmos variável entre os diferentes grupos étnicos e populações (Baskys, 2018). As consequências destes quatro fenótipos estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5** – Fenótipos do citocromo P450 e suas consequências. Adaptado de (Baskys, 2018).

<b>Fenótipo</b>	<b>Combinação alélica usual</b>	<b>Consequências</b>
Metabolizador ultrarrápido	Duplicação do gene Variantes genéticas	Atividade enzimática aumentada Redução da concentração plasmática de fármacos Ineficácia dos fármacos Efeitos tóxicos de pró-fármacos
Metabolizador rápido	2 alelos funcionais	Atividade enzimática normal
Metabolizador intermédio	1 alelo funcional e 1 alelo não funcional	Atividade enzimática normal ou ligeiramente reduzida
Metabolizador lento	2 alelos não funcionais	Atividade enzimática reduzida Aumento da concentração plasmática de fármacos Aumento das reações adversas dos fármacos Ineficácia de pró-fármacos

**Tabela 6** – Antiepiléticos aprovados no tratamento da epilepsia. Adaptado de (Ambrósio et al., 2002; Bachmann, He et al., 2003; Brodie, 2010; Deeks, 2011; V. Franco et al., 2013; Golyala & Kwan, 2017; Hung et al., 2011; Lubran, 1989; Magiorkinis et al., 2014; McNamara, 2011; Pastore et al., 2014; Patsalos et al., 2018; Plosker, 2012; Porter & Meldrum, 2012; Rang et al., 2011a; Schmidt & Schachter, 2014; Sills, 2006; Tanaka et al., 2003; Zaccara, 2016; Zhu et al., 2017; Zimmerman & Burgemeister, 1958).

	Antiepilético	Ano de aprovação	Indicações na epilepsia	Principal mecanismo de ação	Principais reações adversas	Metabolismo	Observações
Primeira geração	Fenobarbital	1912	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas	Atuação ao nível dos recetores GABA com potenciação da sinapse inibitória	Sedação	CYP2C9 (principal) CYP2C19; CYP2E1	-
	Fenitoína	1938	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas	Diminuição da taxa de recuperação dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem inativos	Vertigens, ataxia, cefaleias, nistagmo	CYP2C9 (principal) CYP2C19	-
	Troxidona	1946	Crises de ausência	Inibição dos canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T dependentes de voltagem	Anemia aplástica	CYP2E1 (principal) CYP3A4; CYP2C9	Substituída pela etosuximida
	Carbamazepina	1953	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas	Inibição dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem	Sonolência, vertigens, ataxia, diplopia, visão turva	CYP3A4 Epóxido hidrolase mitocondrial (mEH1) Glucuronidação	-
	Primidona	1954	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas	Potenciação da ação do GABA	Reações de hipersensibilidade	CYP2C9 CYP2C19 Metabolizada a fenobarbital	Raramente utilizada
	Etosuximida	1958	Crises de ausência	Inibição dos canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T	Anorexia, náuseas, vômitos, sonolência, letargia, euforia, tonturas, cefaleias	CYP3A4 (principal) CYP2E1	-
	Valproato	1967	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas, crises mioclónicas, crises de ausência	Inibição dos canais de Na <sup>2+</sup> e de Ca <sup>2+</sup> tipo T, inibição das enzimas GABA-transaminase e desidrogenase succínico semialdeído (degradadoras do GABA), promoção pós-sináptica da ação do GABA	Sintomas gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos)	Glucuronidação (principal) β-oxidação ω-oxidação (CYP2C9; CYP2B6; CYP2A6)	-

Fármacos antiepiléticos: papel dos polimorfismos genéticos na resposta à terapêutica

	Benzodiazepinas	Diazepam	1960's 1970's	Todos os tipos de crises epilépticas	Aumento da frequência de abertura dos recetores GABA	Sedação, síndrome de abstinência	CYP3A4; CYP2C19 Glucuronidação	Utilizadas sobretudo em casos de emergência. Não são usualmente utilizadas em terapêutica de manutenção, pois há desenvolvimento de tolerância.
		Lorazepam Clobazam		Todos os tipos de crise	Aumento da frequência de abertura dos recetores GABA, inibição dos canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T			
		Clonazepam						
Segunda geração	Vigabatrina	1989	Crises focais, síndrome de West	Inibição irreversível da GABA-transaminase	Perda de visão bilateral permanente	Excretada de forma inalterada na urina	Reservado a doentes que não responderam a vários outros antiepiléticos	
	Lamotrigina	1990	Crises focais e generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut, crises de ausência	Atuação ao nível dos canais de Na <sup>+</sup> e possivelmente de Ca <sup>2+</sup> e inibição da libertação de aminoácidos excitatórios	Tonturas, ataxia, visão dupla ou turva, náuseas, vômitos, rash cutâneo	Glucuronidação	-	
	Oxcarbazepina	1990	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas	Inibição dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem	Perfil de reações adversas idêntico à carbamazepina Hiponatrémia	Metabolizada a eslicarbazepina pela arilcetona redutase Eslicarbazepina inativada por glucuronidação	Pró-fármaco O metabolito ativo é a eslicarbazepina	
	Felbamato	1993	Crises focais, síndrome de Lennox-Gastaut	Inibição da ação do glutamato e potenciação da ação do GABA	Anemia aplástica, hepatite grave	Extensivamente excretado de forma inalterada na urina CYP3A4; CYP2E1 Glucuronidação	Usado somente em casos de epilepsia refratária	
	Gabapentina	1993	Crises focais	Ligação subunidade α2β-1 dos canais de cálcio dependentes de alta voltagem	Sonolência, tonturas, ataxia	Excretado de forma inalterada na urina	Terapêutica adjuvante	
	Topiramato	1995	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas,	Bloqueio dos canais iónicos de Na <sup>+</sup> e Ca <sup>2+</sup> , promoção da ação do GABA e bloqueio dos	Sonolência, fadiga, perda de peso, nervosismo	Extensivamente excretado de forma inalterada na urina	Usado principalmente em casos de epilepsia refratária	

Fármacos antiepiléticos: papel dos polimorfismos genéticos na resposta à terapêutica

			crises mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut	recetores do glutamato AMPA		Hidroxilação, hidrólise, glucuronidação	
Tiagabina	1996	Crises focais	Redução da recaptção do GABA, pelo bloqueio do GAT-1		Tonturas, sonolência, tremor	CYP3A4	Terapêutica adjuvante
Levetiracetam	2000	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas, crises mioclónicas	Ligação à proteína 2A da vesícula sináptica, interferindo com a libertação dos neurotransmissores		Sonolência, astenia, tonturas	Excretado de forma inalterada na urina	Terapêutica adjuvante
Zonisamida	2000	Crises focais, crises generalizadas tónico-clónicas, crises mioclónicas	Inibição dos canais de Ca <sup>2+</sup> tipo T Prolongação da inibição dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem		Sonolência, ataxia, anorexia, nervosismo, fadiga	Extensivamente excretado de forma inalterada na urina CYP3A4	Terapêutica adjuvante
Estiripentol	2002	Síndrome de Dravet	Estimulação da libertação do GABA e prolongamento da abertura dos recetores ionotrópicos do GABA		Sonolência, anorexia, perda de peso, insónia, ataxia	Desmetilação e glucuronidação (principais) CYP1A3; CYP2C19; CYP3A4	Terapêutica adjuvante
Pregabalina	2004	Crises focais	Ligação subunidade $\alpha 2\beta$ -1 dos canais de cálcio dependentes de alta voltagem		Sonolência, tonturas, ataxia	Excretado de forma inalterada na urina	Terapêutica adjuvante
Rufinamida	2004	Crises focais, síndrome de Lennox-Gastaut	Estimulação da inativação lenta dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem		Sonolência, vómitos, pirexia, diarreia	Glucuronidação	Terapêutica adjuvante
Lacosamida	2008	Crises focais	Estimulação da inativação lenta dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem		Tonturas, cefaleias, náuseas, diplopia	CYP2C19	Terapêutica adjuvante
Acetato de eslicarbazepina	2009	Crises focais	Inibição dos canais de Na <sup>+</sup> dependentes de voltagem		Perfil de reações adversas idêntico à carbamazepina	Metabolizado a eslicarbazepina por esterases Eslicarbazepina inativada por glucuronidação (principalmente pela UGT2B17)	Pró-fármaco Terapêutica adjuvante O metabolito ativo é a eslicarbazepina
Retigabina (Europa) Ezogabina (EUA)	2011	Crises focais	Estimulação da abertura dos canais de K <sup>+</sup>		Tonturas, sonolência, visão	UGT1A1; UGT1A3;	Terapêutica adjuvante

					turva, confusão mental, disartria	UGT1A4; UGT1A9; NAT2	
	Perampanel	2012	Crises focais	Antagonista não competitivo dos recetores do glutamato AMPA	Tonturas, sonolência, fadiga, cefaleias	CYP3A4 Glucuronidação	Terapêutica adjuvante
	Brivaracetam	2016	Crises focais	Ligação à proteína 2A da vesícula sináptica, interferindo com a libertação dos neurotransmissores	Tonturas, sonolência, fadiga, irritabilidade	Hidrólise (principal) CYP2C19	Terapêutica adjuvante

## 4.2. Terapêutica não farmacológica

Como mencionado anteriormente, os métodos terapêuticos não farmacológicos constituem uma opção de tratamento para doentes que não respondem adequadamente aos antiepiléticos, podendo levar à redução dos episódios de crises epiléticas ou até à obtenção de um estado de ausência de crises, em alguns destes doentes. Estes métodos incluem dietas terapêuticas, como a dieta cetogénica e as suas variantes, a cirurgia cerebral e técnicas de neuroestimulação, como a estimulação do nervo vago e a estimulação cerebral profunda, utilizadas em doentes que não são candidatos à cirurgia (Devinsky et al., 2018; Moshé et al., 2015).

### 4.2.1. Dieta cetogénica

A dieta cetogénica consiste numa forma de terapêutica não farmacológica, utilizada desde 1921 no tratamento de crianças com epilepsia resistente aos fármacos, que utiliza um plano nutricional rico em gorduras e pobre em hidratos de carbono e proteínas, de modo a reduzir o consumo de glucose por parte do cérebro, que passa a utilizar os corpos cetónicos, produzidos no fígado a partir do metabolismo das gorduras, como principal fonte de energia (Daci et al., 2018; McDonald & Cervenka, 2018; H. S. Wang & Lin, 2013). O objetivo desta dieta é mimetizar os efeitos antiepiléticos do jejum, que se pensa estarem associados a diversos mecanismos biológicos, ainda não totalmente elucidados, provocados pela ação direta dos corpos cetónicos no SNC (Knupp & Wirrell, 2018; H. S. Wang & Lin, 2013). Estes mecanismos biológicos presumivelmente associados aos efeitos antiepiléticos e neuroprotetores da dieta cetogénica estão descritos na Tabela 7.

Relativamente à sua utilização na epilepsia, a dieta cetogénica é tradicionalmente recomendada a crianças que apresentam resistência aos fármacos, especialmente em casos de epilepsia generalizada, sendo para crianças com epilepsias de origem focal, e para as quais a cirurgia é uma opção viável, os benefícios desta dieta considerados limitados. Usualmente, a dieta cetogénica é realizada em conjunto com o tratamento farmacológico, podendo os fármacos ser descontinuados caso a resposta seja muito satisfatória. Além disso, poderá ter benefícios sinérgicos em doentes que tenham feito estimulação do nervo vago. Apesar de ser usualmente considerada somente em último recurso, há situações onde a dieta cetogénica poderá ser implementada precocemente, como nos casos de síndrome de Dravet,

de espasmos infantis, de epilepsia mioclónica-astática e de esclerose tuberosa. Por sua vez, nas epilepsias causadas pela deficiência no transportador tipo 1 da glucose (GLUT-1) e pela deficiência em piruvato desidrogenase (PDHD), condições que estão associadas a alterações no metabolismo energético do cérebro, o tratamento deve incluir a dieta cetogénica, desde o momento do diagnóstico (Kossoff et al., 2009).

A dieta cetogénica clássica utiliza usualmente uma proporção de macronutrientes de 4:1, isto é, 4 g de gorduras para cada 1 g de proteínas mais hidratos de carbono, substituindo-se assim os hidratos de carbono pela gordura como principal fonte de calorías (McDonald & Cervenka, 2018). Apesar desta substituição, o plano nutricional do doente continua a fornecer as calorías e as proteínas consideradas necessárias para manter o seu crescimento e desenvolvimento (Kossoff et al., 2009; McDonald & Cervenka, 2018). A proporção de macronutrientes da dieta cetogénica pode ser alterada para 3:1, 2:1 ou ainda 1:1, dependendo da idade, do nível de cetose, das necessidades proteicas individuais e da tolerabilidade do doente à dieta. Para além da dieta cetogénica clássica existem ainda três variantes, que permitem uma maior flexibilidade na escolha dos alimentos e são consideradas melhores em termos de paladar, podendo assim levar ao aumento da adesão a esta forma de terapêutica, sendo elas a dieta de triglicéridos de cadeia média (MCT), a dieta de Atkins modificada e a dieta de baixo índice glicémico (Knupp & Wirrell, 2018; McDonald & Cervenka, 2018).

Em relação à dieta MCT, esta inclui óleos que contêm triglicéridos de cadeia média na sua constituição, que pelo facto de serem mais cetogénicos que os triglicéridos de cadeia longa utilizados na dieta cetogénica clássica, possibilita a inclusão de mais hidratos de carbono e proteínas no plano alimentar. Por sua vez, a dieta modificada de Atkins é semelhante à dieta cetogénica clássica de proporção de 1:1, no sentido em que permite um consumo de 10 a 20 g de hidratos de carbono por dia e mantém como principal fonte calórica as gorduras, no entanto não impõe limites na quantidade de proteínas ingeridas. Por fim, a dieta de baixo índice glicémico permite um consumo de 40 a 60 g de hidratos de carbono por dia, no entanto, como o próprio nome indica, estes estão restritos a hidratos de carbono de baixo índice glicémico, que causam pequenas variações na glicémia (Knupp & Wirrell, 2018; Kossoff et al., 2009). Em termos de eficácia no controlo das crises epiléticas, não parece haver variações entre os resultados obtidos com a dieta cetogénica e as dietas modificadas, podendo estas últimas ser vantajosas para adultos e adolescentes, aos quais não é usualmente recomendada a dieta cetogénica clássica (Kossoff et al., 2009). Os principais efeitos adversos inerentes à dieta cetogénica e os respetivos meios de controlo estão descritos na Tabela 7.

Os doentes que seguem uma dieta cetogénica são acompanhados por médicos e dietistas, em centros próprios, devendo o início da dieta ser precedido de uma avaliação

clínica, na qual deve ser excluída a presença de distúrbios metabólicos e outros fatores que podem constituir contra-indicações à realização da mesma. Assim, a dieta deve ser iniciada com um período de jejum que poderá durar entre 12 a 48 horas, de acordo com os valores de cetonas na urina, pelo que deve ser feita em meio hospitalar, onde possam ser rapidamente identificadas e tratadas possíveis complicações. A dieta cetogénica poderá ser descontinuada após 3 meses, caso não demonstre benefícios terapêuticos, e deve ser mantida por dois anos caso o doente apresente uma redução na ocorrência de crises epiléticas, superior a 50 %. Contudo, caso a eficácia da dieta seja superior a 90 %, e não haja ocorrência de muitas reações adversas, a dieta cetogénica pode ser mantida por períodos de 6 a 12 anos (Kossoff et al., 2009).

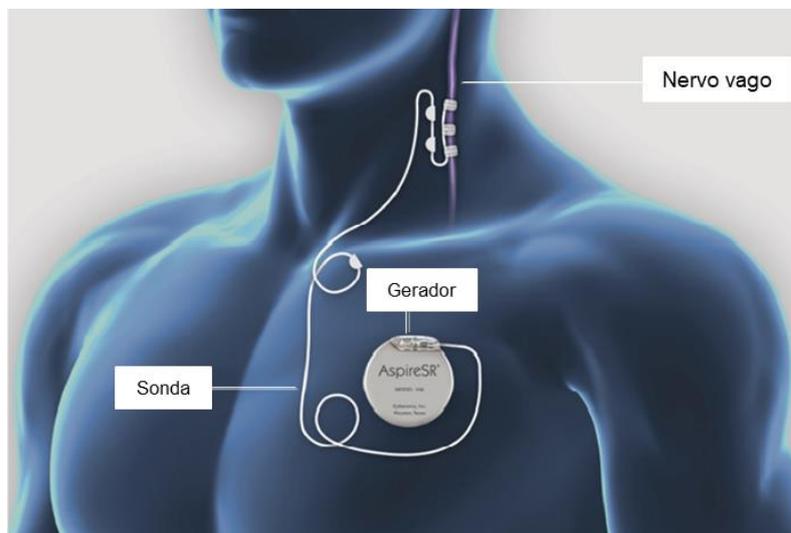
**Tabela 7** – Principais mecanismos biológicos dos corpos cetónicos ao nível do SNC e principais reações adversas associadas à dieta cetogénica e formas de controlo das mesmas. Adaptado de (Kossoff et al., 2009; McDonald & Cervenka, 2018).

<b>Mecanismos biológicos no SNC</b>	<b>Principais reações adversas</b>	<b>Controlo das reações adversas</b>
Aumento dos níveis de GABA e diminuição dos níveis de glutamato nos neurónios	Vómitos, náuseas	Ingestão de vegetais com alto teor em fibras
Inibição dos recetores AMPA	Obstipação	Ingestão de líquidos Fazer refeições ligeiras Laxantes
	Diarreia	
Redução da ativação e sinalização via proteína alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR), associado a algumas epilepsias	Refluxo gastroesofágico	Inibidores da bomba de prótons Antagonistas dos recetores H2
	Acidose	Suplementação com bicarbonato
Abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP	Hipercolesterolemia	Normalmente normaliza com o tempo
Redução da produção de espécies reativas de oxigénio	Cálculos renais	Suplementação com citratos
Aumento da atividade mitocondrial	Hipocalcémia, osteopenia, osteoporose, deficiências minerais	Suplementos alimentares
Redução dos processos inflamatórios	Deficiência em carnitina e outras vitaminas	

#### 4.2.2. Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago foi a primeira técnica de neuroestimulação a ser aprovada no tratamento da epilepsia, sendo utilizada desde 1997 no tratamento de doentes com epilepsias resistentes aos fármacos (Devinsky et al., 2018; B. B. Ma & Rao, 2018). Esta técnica está aprovada como terapêutica adjuvante, estando indicada, nos Estados Unidos da América, no tratamento de epilepsias de origem focal, em doentes com idade igual ou superior a 4 anos, e, na União Europeia, em doentes com epilepsias de origem focal ou generalizada, sem restrições em relação à idade (Wheless, Gienapp, & Ryvlin, 2018).

Em relação ao mecanismo através do qual esta técnica controla a ocorrência de crises, este não está totalmente elucidado, mas pensa-se estar associado à modulação dos circuitos excitatórios noradrenérgicos e serotoninérgicos em algumas partes do cérebro (Knupp & Wirrell, 2018). Esta modulação é conseguida através da implantação de um dispositivo fora do crânio, constituído por um gerador de impulsos programado para transmitir estímulos elétricos intermitentes ao nervo vago na cervical esquerda, através de uma sonda bipolar (Figura 6) (Knupp & Wirrell, 2018; B. B. Ma & Rao, 2018; Wheless et al., 2018). Este dispositivo pode também ser ativado externamente através de utilização de ímanes, na tentativa de parar uma crise epilética que esteja a decorrer (Knupp & Wirrell, 2018).



**Figura 6** – Dispositivo de estimulação do nervo vago. Adaptado de (Wheless et al., 2018).

De um modo geral, a estimulação do nervo vago é bem tolerada, podendo o doente desenvolver reações adversas como rouquidão, disfagia, tosse, odinofagia e dispneia (Knupp & Wirrell, 2018). Apesar de demonstrar resultados positivos, com mais de metade dos doentes a conseguir uma redução de 50 % na frequência das crises epiléticas, a obtenção de um estado de ausência total de crises é raramente alcançado (Moshé et al., 2015; Wheless et al., 2018).

#### **4.2.3. Estimulação cerebral profunda**

A estimulação cerebral profunda é uma técnica de neuroestimulação utilizada no tratamento de várias condições neurológicas e psiquiátricas, que surgiu nos anos 60 do século XX, apesar da sua primeira aplicação clínica ter sido aprovada somente em 1997, para o tratamento do tremor essencial (Camsari, Kirkovski, & Croarkin, 2018). A utilização desta técnica no tratamento da epilepsia é recente e está reservada para casos graves da doença, sendo eficaz no controlo de diferentes síndromes e tipos de crises epiléticas (Cukiert & Lehtimaki, 2017; Hachem, Yan, & Ibrahim, 2018; Moshé et al., 2015).

Na estimulação cerebral profunda, estímulos elétricos são dirigidos a áreas específicas do cérebro, envolvidas na propagação das crises epiléticas, de modo a alterar a excitabilidade do córtex e assim reduzir a frequência de ocorrência e gravidade das crises (Hachem et al., 2018). O mecanismo exato através do qual este efeito é conseguido ainda não é totalmente conhecido (Klinger & Mittal, 2018).

À semelhança do que acontece na estimulação do nervo vago, o dispositivo utilizado na estimulação cerebral profunda é constituído por um gerador de impulsos que está localizado fora do crânio, estando este conectado a sondas implantadas em áreas alvo do cérebro (Camsari et al., 2018). Os alvos mais utilizados para esta técnica são os núcleos anterior e centromediano do tálamo, o cerebelo, o hipocampo e os núcleos subtalâmicos (Klinger & Mittal, 2018). A seleção do alvo feita com base no tipo de crises epiléticas do doente tem influência na eficácia terapêutica desta técnica (Cukiert & Lehtimaki, 2017).

A estimulação cerebral profunda é considerada uma técnica segura, contudo está associada à ocorrência de algumas complicações e reações adversas, como o surgimento de dor e o desenvolvimento de infeções no local da implantação do dispositivo, parestesias, o deslocamento, quebra ou colocação incorreta das sondas e o desenvolvimento de tonturas, sendo que a maioria destas complicações surge durante ou logo após a colocação do implante (Klinger & Mittal, 2018).

#### 4.2.4. Cirurgia cerebral

O tratamento cirúrgico na epilepsia consiste na remoção, destruição ou desconexão de uma porção do cérebro onde se encontra o foco epilético, sendo considerada a melhor opção terapêutica para doentes com resistência aos antiepiléticos (B. B. Ma & Rao, 2018; Moshé et al., 2015).

Apesar de ser muito eficaz, com mais de metade dos doentes a conseguirem alcançar um estado de ausência de crises, a cirurgia apenas pode ser realizada em indivíduos com epilepsias de origem focal, com ou sem generalização secundária, cujos focos epiléticos não estejam localizados em áreas eloquentes do cérebro, e que não tenham mais de um foco epilético, isto é, não tenham crises multifocais (B. B. Ma & Rao, 2018; Moshé et al., 2015). Entende-se por zona eloquente cerebral as áreas sensoriomotor primária, visual e da linguagem, e estão restritas à cirurgia devido aos riscos de défices neurológicos que a sua remoção ou lesão acarretam (B. B. Ma & Rao, 2018).

A área do cérebro onde se localiza mais frequentemente os focos epiléticos em doentes com epilepsia de origem focal é o lobo temporal, estando as intervenções cirúrgicas de remoção realizadas a este nível associadas ao alcance de um estado pós-cirúrgico de ausência de crises epiléticas em cerca de 80 % dos doentes. Por outro lado, as cirurgias de remoção realizadas em outras áreas do cérebro são menos comuns e estão associadas à cessação das crises epiléticas em cerca de 50 % dos doentes (Sørensen & Kokaia, 2013).

Relativamente às complicações mais frequentes decorrentes da cirurgia, estas surgem numa minoria dos doentes e incluem défices de memória e na linguagem, quando a porção de cérebro removido se encontra no hemisfério cerebral dominante do indivíduo, alterações de humor, cefaleias e a ocorrência de AVCs e infeções (Devinsky et al., 2018). No que diz respeito à descontinuação da toma dos fármacos antiepiléticos, esta pode ser feita de forma gradual em doentes para os quais a cirurgia levou à cessação das crises epiléticas, sendo o risco de recorrência das mesmas inferior a 20 % (Moshé et al., 2015).

## 5. Polimorfismos genéticos

O genoma humano contém cerca de 12 milhões de polimorfismos, podendo estes ocorrer em regiões que codificam para proteínas, quer a nível dos exões, como dos intrões, resultando ou não na alteração da sua sequência de aminoácidos, num codão stop prematuro, ou então num defeito de *splicing*. Além disso, os polimorfismos podem surgir em regiões reguladoras da expressão dos genes (Lai et al., 2012; Rosemary, Adithan, & Gene, 2007). Assim, de acordo com a alteração genética introduzida, os polimorfismos podem resultar em diferentes fenótipos, como a perda ou aumento da função de uma proteína, ou o excesso ou a não produção da mesma (Valdes Jr & Yin, 2016).

Cada uma destas alterações constitui um alelo, isto é, uma variante do gene selvagem, que introduz diversidade genética dentro de uma determinada população. Estes são geralmente designados pela abreviatura do gene, seguida de um asterisco, de um número e, em certos casos, de uma letra. O alelo mais frequente de um determinado gene no genoma humano recebe o número 1 e é designado de *wild-type* ou selvagem (Valdes Jr & Yin, 2016; Wilkinson, 2005). Como os seres humanos são organismos diploides, cada célula contém duas cópias do mesmo gene, podendo os indivíduos ser homocigóticos ou heterocigóticos, caso estas cópias sejam de alelos iguais ou diferentes, respetivamente (Valdes Jr & Yin, 2016).

A identificação dos polimorfismos genéticos segue uma determinada nomenclatura. Assim sendo, estes são geralmente identificados através de um número, que representa o local na sequência nucleotídica do genoma ou do DNA complementar onde se encontra a alteração, podendo ser antecedido pelas letras 'g.' e 'c.', respetivamente. De seguida, encontram-se as iniciais do nucleótido original e do alterado, como por exemplo, '1997G>T'. Quando se pretende designar um polimorfismo que se localiza num intrão, cuja sequência genómica não é totalmente conhecida, pode ser utilizado o número do intrão antecedido pela sigla 'IVS'. Por outro lado, os polimorfismos também podem ser designados a partir da alteração no aminoácido da proteína, representando-se neste caso o número do codão antecedido pelo aminoácido *wild-type* e precedido pelo aminoácido alterado, como por exemplo, 'Y97S' (Antonarakis & Nomenclature Working Group, 1998). Além disso, um SNP pode ser identificado a partir do seu número de referência, representado por 'rs', que lhe é atribuído pelas bases de dados de SNPs no momento em que é submetido pelos laboratórios que o identificaram (Nelson, Doheny, Laurie, & Mirel, 2012).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar a influência de diferentes polimorfismos genéticos na resposta aos antiepiléticos, contudo os resultados obtidos são muitas vezes contraditórios ou difíceis de comparar, o que se deve sobretudo às diferenças

na metodologia e aos vieses dos diferentes estudos. Deste modo, as principais limitações dos ensaios consistem no reduzido tamanho da amostra estudada, no curto intervalo de tempo durante o qual os doentes são acompanhados, e na existência de variáveis de confundimento, como a etnia, a presença de comorbilidades e a toma de mais de um fármaco (Orlandi, Paolino, Striano, & Parisi, 2018).

Em relação à etnia, sabe-se que esta tem influência na suscetibilidade a determinadas doenças e na resposta aos fármacos, dado que determinados alelos são mais frequentes em determinadas populações, por exemplo devido ao efeito da seleção natural. Por sua vez, a toma de vários fármacos em simultâneo pode levar à ocorrência de interações a nível farmacocinético e farmacodinâmico, que originem resultados falsos positivos (Orlandi et al., 2018). Um outro fator que dificulta a comparação de resultados entre estudos é a utilização de definições diferentes para resistência aos antiepiléticos, atendendo a que doentes classificados como farmacorresistentes em alguns estudos são considerados noutros como tendo uma boa resposta à terapêutica (Qian et al., 2016).

### **5.1. Influência dos polimorfismos na eficácia e segurança dos fármacos**

Os polimorfismos genéticos podem influenciar a resposta do organismo aos antiepiléticos, através da alteração dos processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, ou seja, pela modificação da expressão e atividade de enzimas, alvos terapêuticos e outras moléculas envolvidas na eficácia e no desenvolvimento de reações adversas aos fármacos (Balestrini & Sisodiya, 2017).

O mecanismo responsável pela resistência aos antiepiléticos não está completamente elucidado, estando as principais hipóteses relacionadas com os alvos terapêuticos e com as proteínas de transporte. Deste modo, a teoria dos alvos terapêuticos refere que alterações ao nível dos alvos dos antiepiléticos, como por exemplo, os canais iónicos, resultam na redução da sensibilidade e consequente eficácia dos fármacos. Por sua vez, a hipótese dos transportadores defende que o aumento na expressão das proteínas de transporte de fármacos, como as bombas de efluxo, nos doentes epiléticos resulta na diminuição da biodisponibilidade e do acesso dos antiepiléticos ao local de ação (Jaramillo, Galindo, Vázquez, & Cook, 2014; Klinger & Mittal, 2018).

### **5.1.1. Polimorfismos que afetam a farmacocinética**

Muitos dos antiepiléticos utilizados no tratamento da epilepsia têm margem terapêutica estreita, pelo que pequenas variações na farmacocinética podem resultar na redução da sua eficácia ou no surgimento de efeitos tóxicos (Perucca & Gilliam, 2012).

#### **5.1.1.1. Metabolismo**

Os polimorfismos genéticos nas enzimas responsáveis pela metabolização dos antiepiléticos que resultem na alteração do seu nível de atividade metabólica podem ter impacto na concentração plasmática do fármaco, ou alterar o fluxo nas diferentes vias de metabolização do mesmo (Balestrini & Sisodiya, 2017; Weber et al., 2014). Consequentemente, a eficácia e a segurança dos antiepiléticos podem ficar comprometidas, sendo necessário alterar a dose de manutenção para manter a concentração plasmática dentro dos valores terapêuticos (Weber et al., 2014).

Neste sentido, o conhecimento atual da influência dos polimorfismos genéticos no metabolismo dos antiepiléticos é mais expressivo para os fármacos de primeira geração, não havendo ainda muitas informações referentes aos de segunda geração (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Os polimorfismos genéticos associados a alterações no metabolismo dos antiepiléticos estão descritos na Tabela 8.

##### **5.1.1.1.1. Polimorfismos das enzimas CYP**

Relativamente ao complexo citocromo P450, as principais enzimas envolvidas no metabolismo dos antiepiléticos, sobretudo nos de primeira geração, são a CYP2C9, a CYP2C19 e a CYP3A4, para as quais existem vários alelos, com atividade catalítica variável (Loscher, Klotz, Zimprich, & Schmidt, 2009).

- **CYP2C9**

O CYP2C9 é uma das enzimas mais abundantes no fígado humano, estando envolvida no metabolismo de muitos fármacos. O gene que codifica para esta enzima é altamente polimórfico, tendo já sido identificados mais de 60 alelos diferentes, dos quais apenas três são frequentemente encontrados na população: o *wild-type* CYP2C9\*1, o CYP2C9\*2 e o CYP2C9\*3. Estes dois últimos, resultam na alteração de um dos aminoácidos da enzima, estando associados a uma atividade enzimática reduzida (Silvado, Terra, & Twardowschy, 2018). O antiepilético mais afetado pelos polimorfismos no gene CYP2C9 é a fenitoína, uma vez que 90 % do seu metabolismo é realizado por esta enzima (Balestrini & Sisodiya, 2017).

Para além das variantes genéticas acima referidas, existem outras mais raras que conferem uma atividade diminuída ao CYP2C9, nomeadamente, o CYP2C9\*4, o CYP2C9\*5, o CYP2C9\*8, o CYP2C9\*11 e o CYP2C9\*6, este último resultando num alelo nulo que leva à redução em mais de 90 % na clearance da fenitoína (Valentina Franco & Perucca, 2015a; Silvado et al., 2018).

Por sua vez, para os alelos mais comuns, a sua combinação determina o fenótipo do indivíduo, pelo que homocigóticos para o *wild-type* CYP2C9\*1 são classificados como metabolizadores rápidos, os heterocigóticos CYP2C9\*1/\*2 e CYP2C9\*1/\*3 são metabolizadores intermédios, enquanto que os homocigóticos CYP2C9\*2/\*2 e CYP2C9\*3/\*3 e os heterocigóticos CYP2C9\*2/\*3 são classificados como metabolizadores lentos (Wu, Liu, & Zhou, 2017). Para os indivíduos que possuem pelo menos um alelo com baixa funcionalidade, a concentração plasmática da fenitoína pode aumentar em cerca de 30 a 60 %, pelo que a dose de manutenção poderá ter de ser reduzida em 25 % para os metabolizadores intermédios e em metade para os metabolizadores lentos (Silvado et al., 2018).

Os polimorfismos do CYP2C9 estão também associados ao desenvolvimento de reações adversas, não só dependentes da dose, como é o caso das reações de neurotoxicidade associadas à fenitoína, como também de reações cutâneas graves e de reações de hepatotoxicidade, em doentes a fazer tratamento com a fenitoína e valproato, respetivamente, sendo este tema abordado mais à frente (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

- **CYP2C19**

Os dois polimorfismos mais importantes do gene CYP2C19 resultam nos alelos nulos CYP2C19\*2 e CYP2C19\*3, nos quais uma alteração na sequência de nucleótidos origina um codão stop prematuro e conseqüente formação de uma enzima incompleta e não funcional. Para esta enzima, são considerados metabolizadores rápidos todos os indivíduos que têm pelo menos um alelo *wild-type* CYP2C19\*1, havendo, portanto, variações na atividade enzimática dentro deste grupo (Fukasawa, Suzuki, & Otani, 2007). Por sua vez, os portadores dos genótipos CYP2C19\*2/\*2 e CYP2C19\*2/3 são considerados metabolizadores lentos, sendo que a sua frequência varia consoante o grupo étnico, ocorrendo em cerca de 15 a 30 % dos asiáticos e apenas em 3 a 6 % dos caucasianos (Fukasawa et al., 2007; Saldaña-Cruz, Sánchez-Corona, Márquez de Santiago, García-Zapién, & Flores-Martínez, 2013).

O fenobarbital é biotransformado por várias enzimas, contudo as variações no seu metabolismo decorrentes de alterações genéticas relacionam-se principalmente com o CYP2C19. Indivíduos que possuem alelos que codificam para uma enzima com função diminuída demonstram ter uma redução de 20 a 50 % na clearance do fármaco, comparativamente aos metabolizadores rápidos (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Para além deste fármaco, também o metabolismo das benzodiazepinas, nomeadamente do diazepam, é fortemente influenciado pelo CYP2C19, tendo sido demonstrado que, para os metabolizadores lentos, a concentração plasmática deste fármaco estava aumentada, em comparação com os metabolizadores rápidos (Saldaña-Cruz et al., 2013).

- **CYP3A4**

O CYP3A4 é a enzima CYP com maior expressão ao nível do fígado humano, estando envolvida no metabolismo, da maioria dos fármacos utilizados na prática clínica, incluindo muitos antiepiléticos (Caruso et al., 2014; Loscher et al., 2009). Atualmente, são conhecidos mais de 40 polimorfismos do gene CYP3A4, contudo apenas alguns destes, poucos frequentes, estão associados a alterações funcionais significativas na enzima, como é o caso do CYP3A4\*8, CYP3A4\*11, CYP3A4\*12 e CYP3A4\*13 (Chbili et al., 2016; Fukasawa et al., 2007; Loscher et al., 2009; Yun et al., 2013).

Além destes, também o CYP3A4\*16, o CYP3A4\*18 e o CYP3A4\*22 demonstraram estar associados à redução da atividade enzimática e às variações interpessoais na farmacocinética de fármacos, como a carbamazepina (Chbili et al., 2016; Saldaña-Cruz et al., 2013).

### 5.1.1.1.2. Polimorfismos das enzimas UGT

As enzimas UGT catalisam a glucuronidação de vários antiepiléticos, sendo codificadas por diversos genes, para os quais são conhecidos mais de 200 alelos diferentes, que podem ter impacto ao nível da expressão ou funcionalidade destas enzimas (Lu et al., 2017).

- **Lamotrigina e retigabina**

A lamotrigina é metabolizada quase exclusivamente através da glucuronidação, principalmente pela UGT1A4 e UGT2B7, havendo evidências de que polimorfismos nos genes que codificam para estas enzimas estão envolvidos na alteração da clearance do fármaco, e consequentemente na sua eficácia (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Milosheska et al., 2016). Neste sentido, foi demonstrado que os portadores do alelo T do polimorfismo 142G>T, no gene UGT1A4, apresentam uma redução em cerca de 50 % da clearance deste fármaco, comparativamente aos indivíduos que possuem o alelo *wild-type*, tendo estes resultados sido encontrados em populações turca e chinesa (Gulcebi et al., 2011; Milosheska et al., 2016). Por sua vez, para a enzima UGT2B7, o alelo T do polimorfismo 161C>T bem como o alelo G do polimorfismo 372A>G estão envolvidos na redução e aumento, respetivamente, da clearance plasmática da lamotrigina, sendo este último muito significativo para indivíduos homozigóticos (Milosheska et al., 2016).

A lamotrigina é um fármaco capaz de induzir o seu próprio metabolismo, pelo que poderá ser difícil verificar se a alteração da concentração plasmática se deve a esta condicionante ou a polimorfismos genéticos das enzimas UGT (Lu et al., 2017).

Em relação à retigabina, esta é também extensamente metabolizada via UGT, no entanto, contrariamente à lamotrigina, não foram encontradas evidências da alteração dos parâmetros farmacocinéticos do fármaco em indivíduos com síndrome de Gilbert, que consiste numa condição onde há uma deficiência genética em enzimas UGT (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

- **Oxcarbazepina e carbamazepina**

A oxcarbazepina é um pró-fármaco, que é convertido no seu metabolito ativo por ação da enzima arilcetona redutase, sendo este metabolito posteriormente inativado por glucuronidação (C.-L. Ma et al., 2015). Neste sentido, um estudo realizado em epiléticos chineses evidenciou o envolvimento do polimorfismo 1399C>T da UGT1A9 na redução da

concentração plasmática do metabolito ativo da oxacarbazepina, decorrente do aumento da atividade enzimática. Este polimorfismo ocorre num dos intrões do gene, não estando ainda elucidado o mecanismo através do qual causa esta alteração na atividade catalítica (Lu et al., 2017).

Por sua vez, um estudo realizado em chineses demonstrou existir uma associação entre o alelo C do polimorfismo 802T>C, da enzima UGT2B7, que resulta na alteração de um aminoácido da proteína, e a necessidade de administrar doses mais elevadas de oxacarbazepina, o que sugere uma possível associação entre esta enzima e a biodisponibilidade do metabolito ativo deste pró-fármaco (Valentina Franco & Perucca, 2015b; C.-L. Ma et al., 2015). Um outro estudo realizado nesta população não conseguiu demonstrar a relação entre este polimorfismo e a concentração plasmática de oxacarbazepina, tendo, no entanto, evidenciado a redução da eficácia do fármaco nos portadores do alelo C (Shen et al., 2017). Além disso, o alelo C deste polimorfismo foi também associado à necessidade de administrar doses de manutenção mais elevadas de carbamazepina, num estudo realizado em chineses Han, evidenciando que o 802T>C resulta no aumento da atividade enzimática da UGT2B7 (Hung et al., 2011).

- **Valproato**

O valproato é outro antiepilético largamente utilizado, cuja metabolização é feita principalmente via glucuronidação, sendo as enzimas envolvidas neste processo as UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT1A6 e UGT2B7, com estas duas últimas a predominarem. Assim, polimorfismos nos genes que codificam para estas enzimas podem alterar a concentração plasmática do fármaco e redirecionar o seu metabolismo para outras vias, aumentando deste modo a suscetibilidade a reações adversas, como será abordado mais à frente (Chatzistefanidis, Georgiou, Kyritsis, & Markoula, 2012). Assim, uma metanálise realizada recentemente demonstrou existir uma relação entre dois polimorfismos da enzima UGT2B7 e a alteração da concentração plasmática do valproato, sendo estes o 161C>T, localizado no promotor do gene, e o 211G>T, que resulta na alteração de um aminoácido na enzima. Neste sentido, para o primeiro polimorfismo o alelo T está associado a uma concentração mais elevada de fármaco no sangue, enquanto que para o 221G>T, o alelo T está relacionado com a redução da concentração plasmática de valproato, podendo os portadores deste alelo necessitar de uma dose superior de fármaco (P. Wang et al., 2018).

### 5.1.1.1.3. Polimorfismos da enzima mEH1

A enzima mEH1 é responsável pela inativação do metabolito ativo da carbamazepina, o carbamazepina-10,11-epóxido, associado a algumas das reações adversas deste fármaco, sendo o produto final excretado posteriormente na urina sob a forma livre ou conjugada (Loscher et al., 2009). A mEH1 é codificada pelo gene *EPHX1*, para os quais já são conhecidos 29 polimorfismos, sendo os dois mais bem estudados o c.337T>C, localizado no exão 3, e o c.416A>G, no exão 4, que resultam na alteração de um dos aminoácido da proteína (Caruso et al., 2014; Loscher et al., 2009). Ambos os polimorfismos demonstraram estar associados à alteração da atividade enzimática da mEH1. Em estudos realizados *in vitro*, demonstrou-se que o c.337T>C estava relacionado com o aumento da atividade enzimática, enquanto o c.416A>G demonstrou causar uma redução na mesma, na presença do substrato carbamazepina-10,11-epóxido. Contudo, em estudos nos quais foram utilizados como substratos o benzo(α)pireno-4,5-epóxido e o óxido de *cis*-estilbeno a atividade da enzima mEH1 apresentava-se reduzida na presença do alelo 337C e aumentada para o alelo 416G (Hung et al., 2011).

Neste sentido, estudos realizados em populações de chineses e tunisianos, evidenciaram a associação entre o alelo G do polimorfismo c.416A>G e a necessidade de administrar doses de manutenção mais elevadas de carbamazepina, em comparação com doentes portadores do alelo *wild-type*, tendo esta relação sido também demonstrada, em outro estudo, para o alelo C do polimorfismo c.337T>C (Chbili et al., 2016; Yun et al., 2013). Assim, uma vez que os resultados obtidos *in vitro* e *in vivo* não são coerentes, é possível verificar que a influência destes polimorfismos no metabolismo da carbamazepina não está completamente elucidada (Chbili et al., 2016). Para ambos os polimorfismos, não foi detetada nenhuma influência na resistência à carbamazepina (Yun et al., 2013).

**Tabela 8** – Polimorfismos nas enzimas metabolizadores dos antiepiléticos e suas consequências. Elaborada a partir de informações descritas em (Balestrini & Sisodiya, 2017; Chbili et al., 2016; Valentina Franco & Perucca, 2015b; Fukasawa et al., 2007; Hung et al., 2011; Lu et al., 2017; C.-L. Ma et al., 2015; Rosemary et al., 2007; Saldaña-Cruz et al., 2013; Shen et al., 2017; Silvado et al., 2018; Yun et al., 2013).

Estrutura biológica/Gene	Polimorfismo(s)/ Alelo(s)	Fármaco	Consequências	Observações
CYP2C9	CYP2C9*2 rs1799853	Fenitoína	↓ Taxa de metabolização ↑ Concentração plasmática do fármaco ↑ Risco de reações de neurotoxicidade dependentes da dose	Polimorfismo detetado em diversos grupos étnicos  <b>Frequência</b> 7-16 % Caucasianos 7 % Afro-americanos 0-16 % Africanos Muito raro em Japoneses e Chineses
	CYP2C9*3 rs1057910(C)			Polimorfismo detetado em diversos grupos étnicos  <b>Frequência</b> 4-11 % Caucasianos 2-14 % Japoneses e Chineses 1-2,5 % Afro-americanos 0-7 % Africanos
	CYP2C9*4 CYP2C9*5 CYP2C9*8 CYP2C9*11 CYP2C9*6			Alelos raros
CYP2C19	CYP2C19*2 rs4244285	Fenobarbital	↓ Atividade enzimática ↓ Clearance do fármaco	<b>Frequência</b> 9-26 % Caucasianos 20-30 % Indianos e Asiáticos
		Diazepam	↓ Atividade enzimática ↑ Concentração plasmática	
	CYP2C19*3 rs4986893	Fenobarbital	↓ Atividade enzimática ↓ Clearance do fármaco	<b>Frequência</b> 2-10 % Asiáticos 0-2 % Caucasianos, Indianos e Africanos
		Diazepam	↓ Atividade enzimática ↑ Concentração plasmática	
CYP3A4	CYP3A4*18 CYP3A4*22	Carbamazepina	↓ Atividade enzimática	Alelos raros
UGT1A9	1399T>C rs2741049	Oxcarbazepina	↑ Atividade enzimática ↓ Concentração plasmática do metabolito ativo	Alelo T Evidências em chineses
UGT2B7	802T>C rs7439366	Oxcarbazepina	↑ Dose de manutenção ↓ Eficácia terapêutica	Alelo C Evidências em chineses <b>Frequência</b> 32,8 % Chineses
		Carbamazepina	↑ Atividade enzimática ↑ Dose de manutenção	Alelo C Evidências em chineses Han
	161C>T rs7668258	Valproato	↑ Concentração plasmática	Alelo T Evidências em asiáticos
		Lamotrigina	↓ Clearance do fármaco	Alelo T Evidências em eslovenos
	211G>T rs12233719	Valproato	↓ Concentração plasmática	Alelo T

				Evidências em asiáticos
	372A>G	Lamotrigina	↑ Clearance do fármaco	Alelo G Evidências em eslovenos
<b>UGT1A4</b>	142G>T rs2011425	Lamotrigina	↓ Clearance do fármaco	Alelo T Evidências em turcos e chineses
<b>mEH1/EPHX1</b>	c.416A>G rs2234922	Carbamazepina	↓ Atividade enzimática ↑ Dose de manutenção	Alelo G Evidências em chineses e tunisianos
	c.337T>C rs1051740			Alelo C

### 5.1.1.2. Absorção, distribuição e excreção

O reconhecimento da importância das proteínas de transporte na absorção, distribuição e eliminação faz com que sejam um dos principais alvos no estudo da resistência aos antiepiléticos (Weber et al., 2014). De facto, em 1995, verificou-se que a glicoproteína-P se encontrava expressa em níveis muito elevados no tecido cerebral do foco epilético de um doente resistente aos fármacos, tendo, entretanto, ficado demonstrado que esta é uma condição comum neste tipo de doentes (Walker et al., 2015).

Atendendo a que a maioria dos antiepiléticos são substratos com fraca afinidade para a glicoproteína-P, é pouco provável que a sua expressão basal na BHE seja clinicamente significativa na limitação da entrada dos fármacos no SNC. Contudo, uma expressão elevada desta proteína, causada pela própria doença ou por polimorfismos genéticos, poderá ter efeitos significativos e, justificar o facto de doentes farmacoresistentes apresentarem normalmente resistência a vários antiepiléticos, com diferentes mecanismos de ação (Loscher et al., 2009).

Os polimorfismos genéticos passivos de alterar a absorção, distribuição e excreção dos antiepiléticos estão representados na Tabela 9.

- **Absorção e distribuição**

A biodisponibilidade oral dos antiepiléticos resulta da combinação dos processos de absorção a nível gastrointestinal, quer passiva, quer através de proteínas transportadoras; da secreção para o lúmen intestinal, mediada por proteínas de efluxo; e pelo metabolismo realizado por enzimas que se encontram no interior dos enterócitos. A nível das proteínas responsáveis pela absorção dos antiepiléticos, a sua atuação ainda não está bem elucidada,

sendo, no entanto, muito estudado o papel das proteínas de efluxo, como a glicoproteína-P (Loscher et al., 2009; Weber et al., 2014). Por sua vez, a eficácia dos antiepiléticos depende igualmente da sua distribuição, nomeadamente da capacidade destes atravessarem a BHE, alcançando assim o seu órgão alvo (Weber et al., 2014). Relativamente à glicoproteína-P, atrás mencionada, esta é codificada pelo gene *MDR1*, que se localiza no cromossoma 7 e é constituído por 28 exões, sendo os três polimorfismos mais frequentes o 1236C>T, o 2677G>T/A, e o 3435C>T, localizados, respetivamente, nos exões 12, 21 e 26 (Lai et al., 2012). Destes três, o SNP mais comum é o 3435C>T, que não resulta numa alteração na sequência de aminoácido da proteína, no entanto, o genótipo CC tem sido associado ao aumento da expressão da glicoproteína-P ao nível dos enterócitos do intestino e na BHE, resultando assim numa concentração mais baixa de fármaco no plasma e no líquido cefalorraquidiano (Lai et al., 2012; Loscher et al., 2009; Orlandi et al., 2018). Os resultados mais coerentes relativos a esta relação foram obtidos em doentes caucasianos, onde o genótipo CC ocorre com mais frequência em indivíduos farmacoresistentes, enquanto que para os asiáticos, os resultados tendem a ser antagónicos, havendo evidências da associação dos genótipos CC e TT na resistência aos fármacos (Orlandi et al., 2018).

Por sua vez, o polimorfismo 2677G>T resulta na alteração de um aminoácido, podendo levar a alterações a nível da funcionalidade da glicoproteína-P, havendo evidências de que indivíduos homozigóticos para o alelo T apresentam uma menor resposta aos antiepiléticos. No que diz respeito ao polimorfismo 1236C>T, a maioria dos estudos realizados não demonstra existir uma relação entre este e a eficácia dos fármacos. Recentemente surgiu a hipótese de que a expressão e função da glicoproteína-P não é influenciada por estes polimorfismos quando surgem de forma isolada, mas sim quando estão presentes no gene *MDR1* do indivíduo sob determinados padrões alélicos (Orlandi et al., 2018). Os antiepiléticos para os quais foi detetada uma associação entre os polimorfismos do gene *MDR1* e alterações na sua farmacocinética são o fenobarbital, a carbamazepina, a lamotrigina e a fenitoína, estando as suas consequências descritas na Tabela 9 (Piana, Antunes, & Pasqua, 2014; Weber et al., 2014).

Para além da glicoproteína-P, também a *multi-drug resistance associated protein 2* (MRP2) ou *ABCC2*, expressa ao nível dos enterócitos, canalículos biliares e no endotélio da BHE, está envolvida no transporte dos antiepiléticos, removendo-os do interior das células (Lai et al., 2012; Qian et al., 2016). O gene *ABCC2* localiza-se no cromossoma 10 e possui vários polimorfismos genéticos, sendo os mais conhecidos o c.24C>T, c.1249G>A e o c.3972C>T, cuja associação com a resistência aos antiepiléticos tem sido estudada, levando a resultados contraditórios (Orlandi et al., 2018; Qian et al., 2016). Neste sentido, existem evidências de que o polimorfismo c.24C>T, localizado no promotor do gene *ABCC2*, resulta

num risco aumentado de resistência à terapêutica, sobretudo em indivíduos asiáticos, havendo também evidências desta relação em caucasianos, provavelmente por resultar numa alteração na regulação da transcrição do gene (Qian et al., 2016).

Por sua vez, o polimorfismo c.1249G>A resulta na alteração de um aminoácido na proteína MRP2 e está associado à redução do risco de resistência à terapêutica, especialmente para a carbamazepina e a oxacarbazepina, em indivíduos caucasianos e asiáticos, enquanto que para o c.3972C>T, um polimorfismo que não provoca alterações nos aminoácidos da proteína, não existem evidências fortes da sua interferência com a resposta aos antiepiléticos (Orlandi et al., 2018; Qian et al., 2016).

Assim sendo, apesar de alguns estudos demonstrarem existir uma relação entre os polimorfismos no gene *MDR1* e a resposta aos antiepiléticos, outros não chegam às mesmas conclusões, pelo que o envolvimento da proteína ABCB1 na resistência aos fármacos ainda não é conclusivo, e a realização de testes genéticos antes da escolha da terapêutica não se parece justificar (Balestrini & Sisodiya, 2017). Do mesmo modo, os resultados obtidos nos diferentes estudos que investigaram a associação entre polimorfismos do gene *MRP2* e a resposta à terapêutica não são coerentes, pelo que a realização de testes genéticos também não é recomendada (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

No que diz respeito à metabolização dos fármacos ao nível dos enterócitos, esta ocorre a uma taxa muito inferior à metabolização hepática, não havendo evidências de que influencie significativamente a biodisponibilidade oral dos antiepiléticos (Loscher et al., 2009).

- **Excreção**

No que diz respeito à excreção dos antiepiléticos, esta ocorre sobretudo a nível renal e é influenciada pelos processos de filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção, sendo alguns dos fármacos, principalmente os de segunda geração, eliminados parcial ou extensivamente sob forma inalterada, por esta via. No entanto, não têm sido publicados muitos estudos sobre a influência das proteínas de transporte presentes a nível do trato urinário na eliminação dos antiepiléticos, sendo os únicos resultados a este nível referentes ao papel do transportador de cationes orgânicos (OCTN1) na excreção renal da gabapentina (Loscher et al., 2009).

Assim sendo, ficou demonstrado que o OCTN1 contribui para a secreção tubular da gabapentina, e que nos indivíduos homozigóticos para o polimorfismo L503F a clearance renal do fármaco assemelha-se à taxa de filtração glomerular, contrariamente ao que acontece com os homozigóticos para o alelo de referência, concluindo-se assim, que este polimorfismo reduz, ou elimina por completo, a secreção tubular deste antiepilético (Urban et al., 2007).

**Tabela 9** – Polimorfismos genéticos nas proteínas de transporte de fármacos com possível impacto na resposta à terapêutica. Elaborada a partir de informações descritas em (Glauser et al., 2017; Lovric et al., 2012; Orlandi et al., 2018; Piana et al., 2014; Qian et al., 2016; Urban et al., 2007).

<b>Estrutura biológica</b>	<b>Polimorfismos</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Consequências</b>	<b>Observações</b>
<b>ABCB1</b>	3435C>T	Fenobarbital Fenitoína Lamotrigina Carbamazepina	↓ Concentração no fluido cefalorraquidiano ↓ Concentração plasmática	Evidências em caucasianos com genótipo CC e chineses com genótipo TT
	1236C>T	Fenitoína Lamotrigina	↑ Concentração plasmática	Alelo C
	2677G>T/A	Lamotrigina	↓ Concentração plasmática ↓ Resposta ao fármaco	Alelo T
<b>ABCC2</b>	c.24C>T	-	↑ Risco de resistência à terapêutica	Evidências em caucasianos e asiáticos
	c.1249G>A	Carbamazepina Oxacarbazepina	↓ Risco de resistência à terapêutica	
<b>OCTN1</b>	L503F	Gabapentina	↓ Secreção tubular e consequente ↓ da clearance renal do fármaco	<b>Frequência</b> 42 % descendentes de Europeus

### 5.1.2. Polimorfismos que afetam a farmacodinâmica

Os antiepiléticos utilizados no tratamento da epilepsia atuam ao nível de um número restrito de alvos terapêuticos, sendo estes essencialmente canais iónicos e outras proteínas envolvidas na sinapse neuronal, havendo, portanto, interesse na identificação de possíveis polimorfismos nos genes que codificam para estas estruturas que possam alterar a resposta ou causar resistência à terapêutica (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Loscher et al., 2009).

Dos vários estudos que têm sido realizados, os que demonstraram resultados mais promissores foram os referentes aos canais de sódio dependentes de voltagem e aos recetores GABA<sub>A</sub>, não tendo sido encontradas evidências significativas para os restantes alvos, que incluem os canais de potássio e a proteína SV2 da vesícula sináptica (Abou et al., 2018; Valentina Franco & Perucca, 2015b; Kumari, Lakhan, Kalita, Misra, & Mittal, 2010; Loscher et al., 2009). Estes resultados estão representados na Tabela 10.

- **Canais de sódio dependentes de voltagem**

Muitos dos antiepiléticos utilizados no tratamento da epilepsia atuam através do bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, pelo que vários estudos têm sido feitos com foco em diferentes genes que codificam para estes canais (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Entre eles encontra-se o *SCN1A*, o *SCN2A* e o *SCN3A*, que se localizam no cromossoma 2 e codificam para a subunidade alfa dos canais de sódio dependentes de voltagem tipo 1, onde se acredita ocorrer a ligação dos antiepiléticos, e sobre o qual são conhecidos vários polimorfismos, que podem resultar em alterações na sensibilidade deste alvo terapêutico (Bao, Liu, & Xiao, 2018; Haerian et al., 2013). Além disso, mutações no gene *SCN1A* estão associadas ao desenvolvimento de algumas síndromes epiléticas, como a epilepsia generalizada com convulsões febris *plus* e a síndrome de Dravet (Balestrini & Sisodiya, 2017). Para estes doentes, os resultados dos estudos sobre a influência dos polimorfismos na resposta à terapêutica poderão não ser válidos (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

Dois dos polimorfismos mais comuns do *SCN1A* são o IVS5-91G>A/IVS5N+5G>A e o c.3184A>G, sendo que o primeiro ocorre num dos intrões do gene, influenciando a regulação da sua expressão, enquanto que o segundo localiza-se num exão, e leva à alteração de um aminoácido na sequência proteica dos canais de sódio, podendo assim influenciar a sua estrutura e funcionalidade (Bao et al., 2018; Valentina Franco & Perucca, 2015b). Neste sentido, uma metanálise recente demonstrou haver uma relação entre o alelo A do polimorfismo c.3184A>G e a fraca resposta aos antiepiléticos bloqueadores dos canais de sódio, pelo menos para as populações asiáticas, não tendo sido encontradas evidências desta associação para o polimorfismo IVS5-91G>A/IVS5N+5G>A, apesar de alguns estudos demonstrarem a associação deste com a necessidade de administrar doses mais elevadas dos fármacos (Bao et al., 2018; Loscher et al., 2009). Os principais resultados obtidos a este nível estão descritos na Tabela 10.

De igual modo, não foram ainda encontradas fortes evidências do envolvimento de polimorfismos nos genes *SCN2A* e *SCN3A* na resposta aos bloqueadores de sódio (Haerian et al., 2013). Um dos fatores que pode contribuir para a existência de resultados contraditórios neste tipo de estudos é o facto de alguns dos antiepiléticos que atuam ao nível dos canais de sódio exercerem uma ação também ao nível de outros alvos terapêuticos, podendo assim dificultar a perceção do impacto destes polimorfismos genéticos (Loscher et al., 2009).

- **Canais de cálcio tipo T**

A etosuximida, a lamotrigina e o valproato atuam ao nível dos canais de cálcio tipo T, que estão envolvidos na fisiopatologia da epilepsia de ausência, sendo codificados pelos genes *CACNA1G*, *CACNA1H* e *CACNA1I*. Um estudo recente realizado em crianças com esta forma de epilepsia detetou uma associação entre o polimorfismo P640L/rs61734410, no gene *CACNA1H*, e o rs3747178, no gene *CACNA1I*, e a redução da eficácia da etosuximida, sendo o primeiro, responsável pela alteração na sequência dos aminoácidos da proteína. Por sua vez, nos doentes tratados com lamotrigina, os polimorfismos rs2753326 e rs2753325, no gene *CACNA1H*, que não resultam na alteração de aminoácidos, surgiram com maior frequência no genoma de indivíduos que responderam positivamente à terapêutica (Glauser et al., 2017).

- **Recetores GABA**

O recetor GABA<sub>A</sub> é o alvo molecular de muitos antiepiléticos, quer através da sua ação direta no recetor, quer pelo aumento da concentração do neurotransmissor GABA, sendo constituído por um pentâmero de subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (Abou et al., 2018; Kumari et al., 2011). Alterações genéticas relacionadas com este recetor têm sido associadas à suscetibilidade de desenvolver alguns tipos de epilepsia e à resistência aos antiepiléticos (Abou et al., 2018). Neste sentido, o polimorfismo 588C>T, no gene da subunidade  $\gamma$ 2 do recetor GABA<sub>A</sub> (*GABRG2*), resulta numa alteração sinónima e na presumível produção de uma subunidade  $\gamma$ 2 não funcional, tendo sido recentemente associado ao aumento do risco de farmacoresistência, num estudo realizado em crianças egípcias, apesar de outros estudos refutarem esta relação (Abou et al., 2018; Balan, Sathyan, Radha, & Joseph, 2013; Kumari et al., 2010).

Por sua vez, existem seis subunidades  $\alpha$  diferentes para o recetor GABA<sub>A</sub>, codificadas pelos genes *GABRA1* a *GABRA6*, para os quais apenas o polimorfismo IVS11+15A>G no gene *GABRA1* demonstrou aumentar o risco de resistência aos antiepiléticos (Hung et al., 2013; Kumari et al., 2010). Este SNP localiza-se num dos intrões do gene e pensa-se que provoque uma alteração na conformação estrutural da proteína, pela sua influência no *splicing* alternativo (Kumari et al., 2010). Para os restantes genes da subunidade  $\alpha$ , não foram encontrados polimorfismos que isoladamente afetassem a resposta à terapêutica, contudo é possível que a presença de certos SNPs em conjunto no genoma do indivíduo possa contribuir para a farmacoresistência (Balan et al., 2013; Hung et al., 2013; Kumari et al., 2011).

**Tabela 10** – Polimorfismos genéticos nos alvos terapêuticos com possível impacto na resposta à terapêutica. Elaborada a partir de informações descritas em (Abou et al., 2018; Bao et al., 2018; Glauser et al., 2017; Kumari et al., 2010; Walker et al., 2015).

Estrutura biológica	Gene	Polimorfismos	Fármacos	Consequências	Observações
Canais de sódio dependentes de voltagem	SCN1A	c.3184A>G rs2298771	Carbamazepina Oxacarbazepina Fenitoína Lamotrigina Topiramato	↓ Resposta à terapêutica	Alelo A Evidências sobretudo em asiáticos
		IVS5-91G>A/ IVS5N+5G>A rs3812718	Carbamazepina Fenitoína	↓ Resposta à terapêutica ↑ Dose de fármaco	Homozigóticos AA Evidências em japoneses, ingleses e chineses
Canais de cálcio tipo T	CACNA1I	rs3747178	Etosuximida	↓ Resposta à terapêutica	Evidências em crianças com epilepsia de ausência
	CACNA1H	P640L rs61734410			
			rs2753326 rs2753325	Lamotrigina	
Recetores GABA	GABRG2	588C>T rs211037	-	↓ Resposta à terapêutica	Alelo T Evidências em crianças egípcias
	GABRA1	IVS11+15A>G rs2279020	-		Alelo G Evidências em indianos

### 5.1.3. Polimorfismos que afetam a segurança dos antiepiléticos

Muitos dos antiepiléticos utilizados em primeira linha no tratamento da epilepsia têm eficácia semelhante, pelo que, muitas vezes, a sua escolha é feita tendo em conta a tolerabilidade e o perfil de reações adversas como fatores diferenciadores (Walker et al., 2015). Atendendo a que a epilepsia é uma doença crónica e que muitos dos doentes fazem tratamento durante toda a sua vida, os problemas de tolerabilidade e segurança dos fármacos são fatores importantes, que podem comprometer a adesão à terapêutica, e assim, afetar a sua eficácia (Walker et al., 2015; Weber et al., 2014). Diversos estudos têm demonstrado existir uma relação entre determinados polimorfismos genéticos e o risco de desenvolver algumas reações adversas, sobretudo as imunomediadas (Balestrini & Sisodiya, 2017).

De acordo com a OMS, uma reação adversa consiste numa resposta nociva e não intencional a um fármaco, que ocorre durante a toma de uma dose normalmente utilizada, em humanos, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para a modificação de uma função fisiológica. Estas podem ser classificadas tendo em conta a frequência com que ocorrem, a sua gravidade, sintomas, mecanismos fisiopatológicos e órgãos ou estruturas

afetadas, sendo inseridas em cinco categorias: as reações tipo A, B, C, D e E (Perucca & Gilliam, 2012).

Deste modo, as reações adversas tipo A são descritas como reações agudas, que ocorrem de modo previsível e com muita frequência, sendo os seus efeitos reversíveis e relacionados com o mecanismo de ação do fármaco e com a dose ou concentração plasmática do mesmo. Estas reações surgem geralmente no início do tratamento ou após o aumento da dose e tendem a desaparecer com o passar do tempo, devido à ocorrência de tolerância por parte do organismo, ou após a redução da dose. Dentro deste grupo inserem-se as reações adversas neurológicas, que ocorrem, com diferente grau de expressão, para todos os antiepiléticos (Perucca & Gilliam, 2012). Assim, indivíduos que possuam polimorfismos que resultem na diminuição da taxa de metabolização dos fármacos e conseqüente aumento da sua concentração plasmática têm um risco mais elevado de desenvolver reações adversas dependentes da dose (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

Por sua vez, as reações adversas tipo B são reações idiossincráticas, pouco frequentes e imprevisíveis, que surgem nas primeiras semanas de tratamento, estando relacionadas com fatores imunológicos, genéticos ou outros, que conferem vulnerabilidade ao indivíduo para tais reações. Além disso, o desenvolvimento destas não está associado ao mecanismo de ação dos fármacos, sendo reversíveis após a descontinuação dos mesmos. Contudo, a identificação e o tratamento tardio das reações idiossincráticas estão associados a um risco elevado de morbilidade e mortalidade. As reações adversas do tipo B mais comuns dos antiepiléticos são as hematológicas, como a anemia aplástica, as hepáticas, as pancreáticas e as cutâneas, como é o caso do exantema maculopapular, da síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos (DRESS, do inglês *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), da SJS e da TEN. Um dos antiepiléticos associados ao desenvolvimento de toxicidade hepática é o valproato (Perucca & Gilliam, 2012).

Diversos estudos demonstram existir uma associação entre as reações adversas idiossincráticas, nomeadamente as cutâneas, e determinados alelos do HLA, que consiste num gene que codifica para a MHC, uma proteína pertencente ao sistema imunitário, cuja função é apresentar antígenos aos linfócitos T (Balestrini & Sisodiya, 2017; Chouchi et al., 2018).

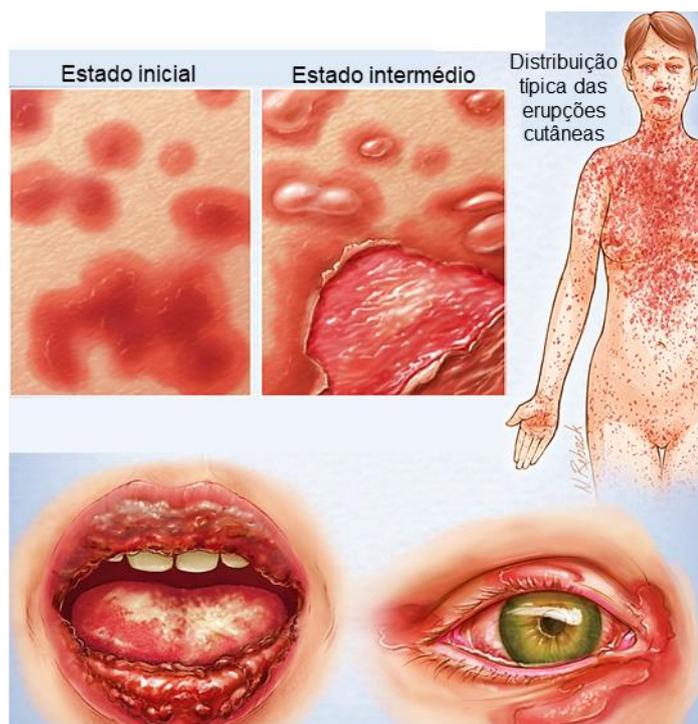
Por sua vez, as reações adversas do tipo C estão associadas à dose cumulativa dos fármacos, decorrente da sua utilização crónica, incluindo a perda de visão bilateral causada pela vigabatrina, e o aumento de peso decorrente da toma de valproato. As reações do tipo D são classificadas como reações tardias, e caracterizam-se por efeitos teratogénicos dependentes da dose, e carcinogénicos, sendo os primeiros muito frequentes com a utilização de antiepiléticos durante a gravidez, sobretudo com os de primeira geração. Por fim, as

reações adversas do tipo E são previsíveis e decorrem de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre fármacos (Perucca & Gilliam, 2012).

### 5.1.3.1. Reações adversas cutâneas

Os antiepiléticos aromáticos, como a carbamazepina, a oxacarbazepina, a lamotrigina e a fenitoína, estão associados à ocorrência de reações adversas cutâneas, cuja gravidade pode variar entre moderada, para o exantema maculopapular, a grave, para a SJS e a TEN, para as quais a taxa de mortalidade pode alcançar os 10% e 40%, respetivamente (Y. Deng, Li, Zhang, Jin, & Zou, 2018). A TEN consiste numa forma mais grave da SJS, que por sua vez se manifesta através da ocorrência de febre e fadiga, acompanhadas pelo desenvolvimento de lesões graves na pele e nas mucosas, como a cavidade oral e os lábios (Figura 7) (Chouchi et al., 2018; Weber et al., 2014).

O mecanismo fisiopatológico inerente a estas reações de hipersensibilidade não é completamente conhecido, no entanto pensa-se que pode estar relacionado com a interligação de fatores inerentes ao metabolismo do fármaco, suscetibilidade genética e à ativação do sistema imunitário (Walker et al., 2015). Em relação a este último ponto, a SJS e a TEN parecem resultar da interação direta, ou através de proteínas, das moléculas do fármaco com o MHC de classe I, com consequente apresentação do mesmo aos linfócitos T CD8+, responsáveis pela ativação de linfócitos citotóxicos e células *natural killer*, o que resulta na libertação de citocinas que provocam a destruição dos queratinócitos da pele (Chouchi et al., 2018; Y. Deng et al., 2018). Por sua vez, no exantema maculopapular, pensa-se que o fármaco interaja com o MHC tipo II, com consequente apresentação aos linfócitos T CD4+ (Y. Deng et al., 2018).



**Figura 7** – Manifestações clínicas da SJS e TEN. Adaptado de (Ergen & Hughey, 2017).

O primeiro alelo do gene *HLA* a demonstrar uma relação com o surgimento de reações cutâneas graves foi o *HLA-B\*1502*, tendo sido, em 2004, verificada a sua associação com o desenvolvimento de SJS, em doentes chineses Han a fazer tratamento com carbamazepina (Illing, Purcell, & McCluskey, 2017). Desde então, diversos estudos confirmaram esta relação, não só nesse grupo, como também em outros grupos étnicos da Ásia do Sul, como os tailandeses, os malaios, os vietnamitas e os indianos, apesar da associação parecer ser mais significativa nos primeiros (Chouchi et al., 2018; Valentina Franco & Perucca, 2015b). Apesar deste alelo aumentar o risco de desenvolvimento de SJS e TEN nestes grupos, parece não estar relacionado com o surgimento de outras formas de reações de hipersensibilidade, como o exantema maculopapular e o DRESS (Walker et al., 2015).

A frequência do alelo *HLA-B\*1502* varia significativamente entre as diferentes etnias, sendo de facto muito comum nas populações acima mencionadas, bem como em indonésios e filipinos, no entanto é muito raro em europeus, japoneses e coreanos, o que poderá explicar o facto de casos de SJS e TEN nestes grupos não estarem normalmente associados a este alelo. Deste modo, nas populações europeias, onde o desenvolvimento de reações adversas cutâneas graves é menos comum, e nos japoneses, a ocorrência de todas as reações de

hipersensibilidade decorrentes da toma da carbamazepina está associada ao alelo *HLA-A\*3101*, que ao contrário do *HLA-B\*1502*, é frequente na maioria dos grupos étnicos (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Weber et al., 2014). Para além destes dois alelos, existem outros pertencentes ao serotipo HLA-B75, no qual se inclui *HLA-B\*1502*, que também estão associados ao aumento de risco de SJS e TEN induzidos pela carbamazepina, havendo outros, que pelo contrário, demonstram conferir um efeito protetor (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Estes alelos estão representados na Tabela 11.

Apesar de outros antiepiléticos aromáticos terem também a capacidade de induzir reações cutâneas graves em chineses Han que possuem o alelo *HLA-B\*1502*, a carbamazepina é o fármaco para o qual esta relação é mais evidente (Valentina Franco & Perucca, 2015b). Relativamente à lamotrigina, as evidências da associação entre polimorfismos no gene *HLA* e o desenvolvimento de reações cutâneas graves é limitado, contudo uma metanálise realizada recentemente demonstrou haver uma relação entre o alelo *HLA-B\*1502* e o desenvolvimento de SJS e TEN, em chineses, e do alelo *HLA-A\*2402* e o aparecimento de SJS, TEN e exantema maculopapular, em chineses e coreanos. Por sua vez, o alelo *HLA-B\*3303* demonstrou ter um efeito protetor para o desenvolvimento de exantema maculopapular, nas populações chinesa e coreana (Y. Deng et al., 2018).

No que diz respeito à fenitoína, poucos alelos têm demonstrado envolvimento no desenvolvimento de reações de hipersensibilidade, estando o *HLA-B\*1502* associado ao surgimento de SJS e TEN em chineses e tailandeses, o *HLA-B\*1513* associado à ocorrência de reações cutâneas graves em algumas populações, enquanto o *HLA-B\*5602* está relacionado com o surgimento de reações de hipersensibilidade em indígenas australianos, e de SJS e TEN em tailandeses. Por sua vez, o alelo *HLA-A\*3101* não demonstrou afetar o risco de reações adversas cutâneas para a fenitoína (Illing et al., 2017; Piana et al., 2014). Para além da componente imunológica, há evidências de que doentes a fazer tratamento com fenitoína que possuem o alelo *CYP2C9\*3* têm maior risco de desenvolverem SJS e TEN, possivelmente pela redução da clearance do fármaco e acumulação de metabolitos reativos no organismo. Esta associação é particularmente significativa em tailandeses e é independente do fenótipo de metabolizador lento ou intermédio (Wu et al., 2017).

Por fim, para a oxacarbazepina o alelo *HLA-B\*1502* está fortemente associado ao desenvolvimento de SJS e TEN em indivíduos chineses Han, havendo evidências de que poderá também estar envolvido na ocorrência de exantema maculopapular (Piana et al., 2014). Os alelos do gene *HLA* associados ao desenvolvimento de reações adversas cutâneas de hipersensibilidade com cada fármaco, bem como os alelos que conferem um efeito protetor, estão descritos na Tabela 11.

**Tabela 11** – Alelos dos genes HLA e CYP2C9 associados à ocorrência de reações adversas cutâneas imunomediadas. Elaborada a partir de informações descritas em (Cheng et al., 2014; Y. Deng et al., 2018; Valentina Franco & Perucca, 2015b; Illing et al., 2017; Piana et al., 2014; W. Wang et al., 2014; Weber et al., 2014; Wu et al., 2017).

Fármaco	Gene	Alelos	Consequências	Populações para as quais há evidências
Carbamazepina	HLA	HLA-B*1502	↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Chineses Han Populações da Ásia do Sul
		HLA-B*5901	↑ Risco de desenvolvimento de SJS, TEN e exantema maculopapular	Japoneses
		HLA-B*1511	↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Coreanos Japoneses Chineses
		HLA-B*1508		Indianos
		HLA-B*1518		Japoneses
		HLA-B*4001	Efeito protetor contra a SJS e TEN	Caucasianos
		HLA-B*0702		Chineses
		HLA-B*5801		Chineses
		HLA-DRB1*0301		Japoneses
		HLA-A*3303		
HLA-A*3101	↑ Risco de desenvolvimento de SJS, TEN, DRESS e exantema maculopapular	Alelo comum na maioria dos grupos étnicos Europeus Japoneses		
Lamotrigina	HLA	HLA-B*1502	↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Chineses Han
		HLA-A*2402	↑ Risco de desenvolvimento de SJS, TEN e exantema maculopapular	Chineses Coreanos
		HLA-B*3303	Efeito protetor contra o exantema maculopapular	
Fenitoína	HLA	HLA-B*1502	↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Chineses Tailandeses
		HLA-B*1513	↑ Risco de desenvolvimento de reações cutâneas graves	Algumas populações
		HLA-B*5602	↑ Risco de desenvolvimento de síndromes de hipersensibilidade	Indígenas australianos
			↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Tailandeses
	CYP2C9	CYP2C9*3	↑ Risco de desenvolvimento de SJS e TEN	Tailandeses Chineses de Taiwan Malaios Japoneses
Oxcarbazepina	HLA	HLA-B*1502	↑ Risco de desenvolvimento de SJS, TEN e exantema maculopapular	Chineses Han

### 5.1.3.2. Toxicidade hepática e ganho ponderal associados ao valproato

O valproato é um dos antiepiléticos mais utilizados no tratamento da epilepsia, no entanto está associado à ocorrência de reações adversas hepáticas, que podem consistir no surgimento de hiperamonémia grave, de fígado gordo não alcoólico, com elevação do nível plasmático de enzimas hepáticas, ou então em danos no fígado (Balestrini & Sisodiya, 2017; Zhu et al., 2017). Vários polimorfismos e variações genéticas em genes que codificam para enzimas envolvidas nos processos de desintoxicação que ocorrem no fígado têm sido associados ao risco de desenvolvimento destas condições, havendo também evidências da contribuição de um dos metabolitos do valproato, o 4-ene-valproato (Balestrini & Sisodiya, 2017; Valentina Franco & Perucca, 2015b). Os polimorfismos envolvidos nas reações adversas do valproato estão inumerados na Tabela 12.

Relativamente à hiperamonémia, esta consiste na elevação nos níveis plasmáticos de amónia e está associada ao desenvolvimento de encefalopatia, uma condição que pode ser fatal (Zhu et al., 2017). A sua relação com a toma de valproato foi estudada em indivíduos caucasianos e japoneses, tendo ficado demonstrado o envolvimento do polimorfismo rs1047891A no gene que codifica para a enzima carbamoil-fosfato sintetase 1 (CPS1), uma das enzimas responsáveis pela conversão da amónia em ureia, e cuja atividade está reduzida em indivíduos que possuem este polimorfismo (Ghodke-Puranik et al., 2014; Zhu et al., 2017). Além disso, um estudo realizado em japoneses demonstrou o envolvimento do polimorfismo rs107997771 no gene da glutamina sintetase (GLUL), uma enzima que também participa no ciclo da ureia, tendo como substrato a amónia. Deste modo, o tratamento com valproato está contraindicado em doentes que apresentem disfunções nas diferentes enzimas que participam na conversão da amónia em ureia (Zhu et al., 2017).

No que diz respeito ao desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico associado ao aumento dos níveis séricos de  $\gamma$ -glutamyltransferase e de alanina aminotransferase, foi demonstrado, para a população japonesa, a relação entre este e o polimorfismo Val16Ala no gene que codifica para a enzima superóxido dismutase 2 (SOD2), envolvida nos processos de desintoxicação das espécies reativas de oxigénio mitocondriais (Balestrini & Sisodiya, 2017; Piana et al., 2014).

O desenvolvimento de danos no fígado decorrentes da toma de valproato foi associado a um dos seus metabolitos, o 4-ene-valproato, que é produzido principalmente pelo CYP2C9, e em menor proporção, pelos CYP2A6 e CYP2B6 (Balestrini & Sisodiya, 2017). Neste sentido, os alelos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3, responsáveis pela redução na atividade enzimática, estão associados a uma menor produção deste metabolito tóxico,

comparativamente ao alelo *wild-type* CYP2C9\*1 (Zhu et al., 2017). Atendendo a que apenas uma pequena proporção do fármaco é metabolizada através das enzimas CYP, o seu envolvimento no desenvolvimento de hepatotoxicidade poderá não ser significativo em condições normais, mas o risco pode estar aumentado em doentes que possuem disfunções ao nível das UGTs. Este facto, levaria ao aumento do metabolismo via CYP, e em doentes que tomem outros antiepiléticos capazes de induzir as enzimas CYP a produção de 4-ene-valproato pode estar aumentada (Ghodke-Puranik et al., 2014).

Por sua vez, o ganho ponderal é uma reação adversa frequente do valproato e poderá estar associada a polimorfismos nos genes do recetor da leptina (LEPR) e da proteína *ankyrin repeat kinase domain containing* (ANKK1), como foi demonstrado num estudo envolvendo doentes epiléticos chineses (Balestrini & Sisodiya, 2017).

**Tabela 12** – Polimorfismos e alelos associados ao desenvolvimento de reações adversas ao valproato. Elaborada a partir de informações descritas em (Balestrini & Sisodiya, 2017; Ghodke-Puranik et al., 2014; Inoue et al., 2015; Li et al., 2015; Piana et al., 2014; Zhu et al., 2017).

Fármaco	Estrutura biológica	Polimorfismos/Alelos	Consequências	Observações
Valproato	CPS1	rs1047891A 4217C>A T1405	↑ Risco de desenvolvimento de hiperamonémia e encefalopatia hiperamonémica	Evidências em japoneses e caucasianos
	Glutamina sintetase	rs107997771		Evidências em japoneses
	SOD2	Val16Ala	↑ Níveis plasmáticos de $\gamma$ -glutamilttransferase e de alanina aminotransferase	Evidências em japoneses
	CYP2C9	CYP2C9*2 CYP2C9*3	↓ Produção do metabolismo hepatotóxico 4-ene-valproato	Estudos <i>in vitro</i>
	LEPR	rs1137101	↑ Risco de ganho ponderal	Evidências em chineses
	ANKK1	rs1800497		

## 6. Aplicação clínica atual da farmacogenómica na epilepsia e perspectivas futuras

### 6.1. Aplicação clínica atual

A aplicação clínica dos conhecimentos da farmacogenómica no tratamento da epilepsia é ainda muito limitada, sendo feita essencialmente a dois níveis: na determinação da suscetibilidade de determinados indivíduos desenvolverem reações adversas cutâneas graves, e na identificação de alterações genéticas que estão na origem de certos tipos de epilepsia resistentes aos fármacos (Balestrini & Sisodiya, 2017; Valentina Franco & Perucca, 2015b).

Apesar de diversos polimorfismos genéticos demonstrarem estar associados a alterações na farmacocinética ou ao risco de desenvolvimento de reações adversas dependentes da dose, a determinação do genótipo dos indivíduos antes do tratamento ainda não é recomendada, sendo os doentes monitorizados a nível clínico para a concentração plasmática do fármaco e para sinais de toxicidade (Balestrini & Sisodiya, 2017; Valentina Franco & Perucca, 2015b). De facto, a monitorização clínica tem como vantagem a avaliação direta do fenótipo do indivíduo, que é determinado por vários fatores, para além dos genéticos (Valentina Franco & Perucca, 2015b; Klotz, 2007).

- **Suscetibilidade a reações adversas cutâneas graves**

A determinação da suscetibilidade a reações adversas cutâneas graves é recomendada para todos os indivíduos de descendência asiática, por autoridades e agências como a FDA e a EMA, antes de ser iniciado o tratamento com carbamazepina. Este facto deve-se à forte evidência que foi encontrada entre o alelo HLA-B\*1502 e o desenvolvimento de SJS e TEN nestas populações. Deste modo, deve-se proceder à determinação do genótipo do gene *HLA*, em doentes que fazem parte desse grupo étnico, devendo ser evitada ao máximo a administração de carbamazepina aos indivíduos que possuem o alelo HLA-B\*1502 (Balestrini & Sisodiya, 2017; Walker et al., 2015; Weber et al., 2014). Apesar desta recomendação parecer ser bem aceite por parte das diferentes agências de regulação do medicamento, desconhece-se ao certo se é de facto empregue a nível clínico (Walker et al., 2015).

Por sua vez, a *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* recomenda a pesquisa dos alelos HLA-B\*3101 e HLA-B\*1502 em todos os doentes, antes do início do tratamento com carbamazepina, especialmente para aqueles que provêm de populações nas quais o HLA-B\*1502 é comum ou a sua frequência é desconhecida (Walker et al., 2015).

A SJS e a TEN geralmente manifestam-se nos primeiros dois meses de tratamento, por isso, doentes que estejam a fazer tratamento por um período superior e que possuam o alelo HLA-B\*1502 são considerados de baixo risco para o desenvolvimento destas reações. Por outro lado, indivíduos que não são portadores deste alelo e que estejam a iniciar o tratamento devem igualmente ser monitorizados para o desenvolvimento destas reações, pois estas poderão também advir de outros fatores genéticos e de fatores não genéticos (J. D. Ma, Lee, & Kuo, 2012).

- **Determinação de genes associados à epilepsia**

Em relação à utilização da medicina de precisão na escolha do tratamento de epilepsias resistentes aos fármacos, os casos mais evidentes dizem respeito à deficiência em GLUT-1 e à epilepsia dependente de piridoxina. A primeira é causada por uma mutação no gene *SLC2A1* que codifica para a GLUT-1, e resulta na incapacidade da glucose atravessar a BHE, sendo o tratamento mais adequado para esta condição a dieta cetogénica, pois esta substituí a glucose por cetonas como fonte de energia para o cérebro. Por sua vez, a epilepsia dependente de piridoxina resulta de mutações no gene *ALDH7A1*, que codifica para a antiquitina, cuja deficiência causa a desregulação do normal metabolismo dos neurotransmissores. Este tipo de epilepsia só é tratado eficazmente através da administração de piridoxina, pelo que a identificação da sua etiologia é fundamental para o controlo da doença (Balestrini & Sisodiya, 2017; Valentina Franco & Perucca, 2015b).

## 6.2. Perspetivas futuras

Atualmente, os estudos farmacogenómicos realizados no âmbito da epilepsia focam-se sobretudo na identificação de biomarcadores genéticos capazes de prever a resposta de um determinado doente à terapêutica, quer a nível da eficácia ou da suscetibilidade a reações adversas. Contudo, espera-se que no futuro, a evolução das técnicas de biologia molecular e a identificação de novos genes associados à epilepsia permitam o desenvolvimento e a aplicação clínica de tratamentos que visem corrigir os defeitos moleculares genéticos causadores da doença (Valentina Franco & Perucca, 2015b).

À medida que se aumentam os esforços para implementar a medicina de precisão na prática clínica, cresce também a necessidade e o investimento na identificação de biomarcadores preditivos e fiáveis que possibilitem a escolha de um tratamento individualizado, dirigido ao doente (Daci et al., 2018). Neste sentido, a identificação de novas variações genéticas, sobretudo menos frequentes, envolvidas na resistência aos antiepiléticos, ao desenvolvimento de reações adversas, e associados à suscetibilidade da epilepsia será facilitada através da realização de estudos nos quais seja feita a avaliação de todo o genoma dos doentes (Cavalleri et al., 2011).

Por sua vez, a expansão da aplicação do conhecimento farmacogenómico reside fortemente na colaboração internacional para a integração de dados clínicos e provenientes de estudos, em bases de dados, de forma a tornar acessível aos clínicos informações detalhadas da relação entre o genótipo, as manifestações da doença e a resposta aos fármacos. Assim sendo, é necessário desenvolver ferramentas bioinformáticas fáceis de serem utilizadas e capazes de processar a elevada quantidade de informação atualmente disponível, de modo a que possa ser apresentada de forma útil e adequada no momento da decisão clínica (Baskys, 2018; Valentina Franco & Perucca, 2015b).

## 7. Conclusão

A epilepsia é uma doença neurológica multifatorial associada à diminuição da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade, sendo o seu tratamento feito com recurso a fármacos anticonvulsivos, com ação em alvos moleculares envolvidos no processo de ictogénese, não existindo ainda tratamentos que atuem ao nível dos mecanismos fisiopatológicos causadores da doença.

Apesar de vários antiepiléticos terem surgido recentemente no mercado, continua a haver um elevado número de doentes que não responde adequadamente à terapêutica, sendo as razões para tal desconhecidas na maioria dos casos. Para estes, existem terapêuticas não farmacológicas alternativas, cuja eficácia é limitada. Assim, surgiu o interesse de aplicar a farmacogenómica no tratamento da epilepsia.

Neste sentido, vários estudos foram realizados com o intuito de relacionar os polimorfismos genéticos mais comuns dos genes que codificam para as proteínas envolvidas nos processos de farmacocinética e farmacodinâmica dos antiepiléticos, bem como em alguns alvos moleculares envolvidos em reações de hipersensibilidade. Deste modo, os polimorfismos mais estudados estão associados às principais enzimas metabolizadores dos antiepiléticos, sendo estas as CYP e as UGT, aos transportadores de efluxo de fármacos, nomeadamente à glicoproteína-P, e ao gene HLA, cujo envolvimento nas reações de hipersensibilidade é elevado. Assim, é já conhecida a implicação de várias alterações genéticas nestes processos, contudo, nem todas elas têm um impacto significativo na resposta aos fármacos, ou então o seu efeito pode ser minimizado a partir da monitorização cuidadosa do doente e no ajuste das doses.

Deste modo, a aplicação da farmacogenómica no tratamento da epilepsia prende-se sobretudo na identificação de doentes com epilepsias de causa genética, que possam estar relacionadas com a resistência a alguns fármacos, de modo a que lhes possa ser atribuído o tratamento mais eficaz, bem como na identificação de indivíduos suscetíveis a desenvolver reações adversas imunomediadas graves, associadas a uma elevada mortalidade e morbidade. Neste sentido, a única recomendação para a realização de testes genéticos antes da prescrição de um antiepilético consiste na pesquisa do polimorfismo HLA-B\*1502, sobretudo em indivíduos descendentes de asiáticos, de modo a evitar a ocorrência de SJS e TEN nestas populações.

Uma das possíveis limitações ao avanço da aplicação da farmacogenómica na prática clínica consiste na falta de alguma coerência na forma como os estudos são realizados, sobretudo no que diz respeito às diferentes definições de resistência aos fármacos que são utilizadas, e à realização de estudos em amostras pequenas e heterogêneas, que

envolvem doentes de várias idades, etnias e a fazer tratamento com mais do que um fármaco. Estes fatores dificultam a perceção do verdadeiro impacto dos polimorfismos genéticos sobre a resposta aos fármacos, bem como a comparação dos resultados entre diferentes estudos. Além disso, muitos dos ensaios realizados têm como objetivo identificar o impacto de determinados polimorfismos selecionados previamente, não sendo feito o estudo de todo o genoma do doente, de modo a que seja possível avaliar a influência da presença concomitante de vários polimorfismos.

## 8. Bibliografia

- Abou, S. S., Ella, E., Atef, M., Moustafa, W., El, M. A., & Soliman, O. A. M. (2018). The genetic variant “ C588T ” of GABRG2 is linked to childhood idiopathic generalized epilepsy and resistance to antiepileptic drugs. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, *60*(2018), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.004>
- Ambrósio, A. F., Soares-da-silva, P., Carvalho, C. M., & Carvalho, A. P. (2002). Mechanisms of Action of Carbamazepine and Its. *Neurochemical Research*, *27*(February), 121–130.
- Aneesh, T. P., Sonal, S. M., Jose, A., Chandran, L., & Zachariah, S. M. (2009). Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person. *Journal of Clinical Medicine Research*, *1*(4), 191–194. <https://doi.org/10.4021/jocmr2009.08.1255>
- Antonarakis, S., & Nomenclature Working Group. (1998). Recommendations for a Nomenclature System for Human Gene Mutations. *Human Mutation*, *11*(1), 1–3. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-O)
- Aronica, E., & Mühlebner, A. (2017). Neuropathology of epilepsy. *Handbook of Clinical Neurology*, *145*(1), 193–216. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00015-8>
- Bachmann, K., He, Y., Sarver, J. G., & Peng, N. (2003). Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of ethosuximide by human hepatic microsomal enzymes. *Xenobiotica*, *33*(3), 265–276. <https://doi.org/10.1080/0049825021000061606>
- Balan, S., Sathyan, S., Radha, S. K., & Joseph, V. (2013). GABRG2, rs211037 is associated with epilepsy susceptibility , but not with antiepileptic drug resistance and febrile seizures. *Pharmacogenetics and Genomics*, *23*(11), 605–610. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000000>
- Balestrini, S., & Sisodiya, S. M. (2017). Pharmacogenomics in epilepsy. *Neuroscience Letters*, *667*, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.014>
- Bao, Y., Liu, X., & Xiao, Z. (2018). Association between two SCN1A polymorphisms and resistance to sodium channel blocking AEDs: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, *39*(6), 1065–1072. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3308-3>
- Barar, J., Rafi, M. A., Pourseif, M. M., & Omid, Y. (2016). Blood-brain barrier transport machineries and targeted therapy of brain diseases. *BioImpacts*, *6*(4), 225–248. <https://doi.org/10.15171/bi.2016.30>

- Baskys, A. (2018). Application of pharmacogenetics in clinical practice: problems and solutions. *Journal of Neural Transmission*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1894-0>
- Beghi, E., & Hesdorffer, D. (2014). Prevalence of epilepsy-An unknown quantity. *Epilepsia*, 55(7), 963–967. <https://doi.org/10.1111/epi.12579>
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Bracci, E., Vreugdenhil, M., Hack, S. P., & Jefferys, J. G. R. (2018). Dynamic Modulation of Excitation and Inhibition During Stimulation at Gamma and Beta Frequencies in the CA1 Hippocampal Region. *Journal of Neurophysiology*, 85(6), 2412–2422. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.6.2412>
- Brenner, T., Sills, G. J., Hart, Y., Howell, S., Waters, P., Brodie, M. J., ... Lang, B. (2013). Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*, 54(6), 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/epi.12127>
- Brodie, M. J. (2010). Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 19(10), 650–655. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.027>
- Brookes, A. J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, 234, 177–186. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00219-X)
- Buckmaster, P. S. (2012). Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus. In *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 4th edition* (4th ed., pp. 1–29).
- Buxton, I. L. O., & Benet, L. Z. (2011). Metabolism of Drugs. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition* (12th ed., pp. 27–28). McGraw-Hill Medical.
- Callaghan, B. C., Anand, K., Hesdorffer, D., Hauser, W. A., & French, J. A. (2007). Likelihood of Seizure Remission in an Adult Population with Refractory Epilepsy. *Annals Neurology*, 62(4), 382–389. <https://doi.org/10.1002/ana.21166>
- Camsari, D. D., Kirkovski, M., & Croarkin, P. E. (2018). Therapeutic Applications of Invasive Neuromodulation in Children and Adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*, 41(3), 479–483. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>
- Caruso, A., Bellia, C., Pivetti, A., Agnello, L., Bazza, F., Scazzone, C., ... Ciaccio, M. (2014).

- Effects of EPHX1 and CYP3A4 polymorphisms on carbamazepine metabolism in epileptic patients. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7(1), 117–120. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S55548>
- Cavalleri, G. L., McCormack, M., Alhusaini, S., Chaila, E., & Delanty, N. (2011). Pharmacogenomics and epilepsy: The road ahead. *Pharmacogenomics*, 12(10), 1429–1447. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.85>
- Cervenka, M. C., & Kaplan, P. W. (2016). Epilepsy. *Seminars in Neurology*, 36(4), 342–349. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585100>.
- Chang, H.-W., Chuang, L.-Y., Tsai, M.-T., & Yang, C.-H. (2012). The Importance of Integrating SNP and Cheminformatics Resources to Pharmacogenomics. *Current Drug Metabolism*, 13(7), 991–999. <https://doi.org/10.2174/138920012802138679>
- Chang, R., Leung, C. Y. W., Ho, C. C. A., & Yung, A. (2017). Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(10), 736–741. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.06.001>
- Chatzistefanidis, D., Georgiou, I., Kyritsis, A. P., & Markoula, S. (2012). Functional impact and prevalence of polymorphisms involved in the hepatic glucuronidation of valproic acid. *Pharmacogenomics*, 13(9), 1055–1071. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.78>
- Chbili, C., Fathallah, N., Laouani, A., Nouria, M., Hassine, A., Amor, S. Ben, ... Saguem, S. (2016). Effects of EPHX1 and CYP3A4\*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients. *Journal of Neurogenetics*, 30(1), 16–21. <https://doi.org/10.3109/01677063.2016.1155571>
- Cheng, C., Su, S., Chen, C., Chen, W., Deng, S., & Chung, W. (2014). HLA Associations and Clinical Implications in T-Cell Mediated Drug Hypersensitivity Reactions: An Updated Review. *Journal of Immunology Research*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/565320>.
- Chouchi, M., Kaabachi, W., Tizaoui, K., Daghfous, R., Aidli, S. E., & Hila, L. (2018). The HLA-B\*15:02 polymorphism and Tegretol®-induced serious cutaneous reactions in epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. *Revue Neurologique*, 174(5), 278–291. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.11.006>
- Consortium, E., Phenome, E., & Project, G. (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature12439>
- Cook, A. M., & Bensalem-Owen, M. K. (2011). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Therapy*, 8(3), 307–313. <https://doi.org/10.2217/THY.11.19>

- Cronin, J., Obenaus, A., Houser, C. R., & Dudek, E. E. (1992). Electrophysiology of dentate granule cells after kainate-induced synaptic reorganization of the mossy fibers. *Brain Research*, *573*(2), 305–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90777-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90777-7)
- Cukiert, A., & Lehtimäki, K. (2017). Deep brain stimulation targeting in refractory epilepsy Ant-DBS Targeting CM-DBS Targeting. *Epilepsia*, *58*(1), 80–84. <https://doi.org/10.1111/epi.13686>
- Daci, A., Bozalija, A., Jashari, F., & Krasniqi, S. (2018). Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type1 (GLUT-1) deficiency. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(1), 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms19010122>
- Deeks, E. D. (2011). Retigabine (Ezogabine) In Partial-Onset Seizures in Adults with Epilepsy. *CNS Drugs*, *25*(10), 887–900. <https://doi.org/10.2165/11205950-000000000-00000>
- Deng, H., Xiu, X., & Song, Z. (2013). The Molecular Biology of Genetic-Based Epilepsies. *Molecular Neurobiology*, *49*(1), 352–367. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8523-6>
- Deng, Y., Li, S., Zhang, L., Jin, H., & Zou, X. (2018). Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis. *Seizure*, *60*, 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.024>
- Deprez, L., Jansen, A., & De Jonghe, P. (2009). Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology*, *72*(3), 273–281. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339494.76377.d6>
- Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T. J., Jette, N., Scheffer, I. E., Curtis, M. De, & Perucca, P. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*, 1–24. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- Duigou, C. Le, Holden, T., & Kullmann, D. M. (2011). Neuropharmacology Short- and long-term depression at glutamatergic synapses on hippocampal interneurons by group I mGluR activation. *Neuropharmacology*, *60*(5), 748–756. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.12.015>
- Duncan, J. S., Sander, J. W., Sisodiya, S. M., & Walker, M. C. (2006). Adult epilepsy. *Lancet*, *367*(9516), 1087–1100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68477-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68477-8)
- Eap, C. B. (2016). Personalized prescribing: a new medical model for clinical implementation of psychotropic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *18*(3), 313–322.
- Engel, J. (2001). ILAE Commission Report A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and

- Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
- Engel, J. (2006). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, 70(SUPPL.1). <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.11.014>
- Ergen, E. N., & Hughey, L. C. (2017). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatology*, 153(12), 2017. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3957>
- Evans, W. E., & Mcleod, H. L. (2003). Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
- Falcicchia, C., Simonato, M., & Verlengia, G. (2018). New Tools for Epilepsy Therapy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00147>
- Faught, E., Duh, M. S., Weiner, J. R., Guérin, A., & Cunnington, M. C. (2008). Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. *Neurology*, 71(20), 1572–1578. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy(ILAE) and the International Bureau for Epilepsy(IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. [https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00273\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00273_1.x)
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., ... Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Franco, V., Crema, F., Iudice, A., Zaccara, G., & Grillo, E. (2013). Novel treatment options for epilepsy: Focus on perampanel. *Pharmacological Research*, 70(1), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.12.006>
- Franco, V., & Perucca, E. (2015a). CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(8), 1269–1279. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1053463>

- Franco, V., & Perucca, E. (2015b). The pharmacogenomics of epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *15*(10), 1161–1170. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1083424>
- Frey, L. C. (2003). Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy: A Critical Review. *Epilepsia*, *44*(10), 11–17. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x>
- Fukasawa, T., Suzuki, A., & Otani, K. (2007). Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *32*(4), 333–341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00829.x>
- Gastaut, H., Caveness, W. F., Landolt, H., Lorentz de Haas, A. M., McNaughton, F. L., Magnus, O., ... Storm van Leeuwen, W. (1964). A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, *5*(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1964.tb03337.x>
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., ... Klein, T. E. (2014). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, *23*(4), 236–241. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.Valproic>
- Glauser, T. A., Holland, K., O'Brien, V. P., Keddache, M., Martin, L. J., Clark, P. O., ... Grabowski, G. (2017). Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Annals of Neurology*, *81*(3), 444–453. <https://doi.org/10.1002/ana.24886>
- Golyala, A., & Kwan, P. (2017). Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, *44*, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.022>
- Gonzalez, F. J., Coughtrice, M., & Tukey, R. H. (2011). The Phases of Drug Metabolism. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's THE Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition* (12th ed., pp. 124–125). McGraw-Hill Medical.
- Gulcebi, M. I., Ozkaynakci, A., Goren, M. tZafer, Aker, R. G., Ozkara, C., & Onat, F. Y. (2011). The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, *95*(1–2), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.01.016>
- Hachem, L. D., Yan, H., & Ibrahim, G. M. (2018). Invasive Neuromodulation for the Treatment

- of Pediatric Epilepsy. *Neurotherapeutics*. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00685-1>.
- Haerian, B. S., Baum, L., Kwan, P., Tan, H. J., Raymond, A. A., & Mohamed, Z. (2013). SCN1A, SCN2A and SCN3A gene polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Pharmacogenomics*, *14*(10), 1153–1166. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.104>.
- Harper, A. R., & Topol, E. J. (2012). Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. *Nature Biotechnology*, *30*(11), 1117–1124. <https://doi.org/10.1038/nbt.2424>
- He, C., & Wan, H. (2018). Drug metabolism and metabolite safety assessment in drug discovery and development. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *14*(10), 1071–1085. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1519546>
- Hung, C.-C., Chen, P.-L., Huang, W.-M., Tai, J. J., Hsieh, T., Ding, S.-T., ... Liou, H.-H. (2013). Gene-wide tagging study of the effects of common genetic polymorphisms in the a subunits of the GABA A receptor on epilepsy treatment response. *Pharmacogenomics*, *14*(15), 1849–1856. <https://doi.org/10.2217/PGS.13.158>
- Hung, C.-C., Ho, J., & Hsieh, T. (2011). Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics*, *13*(2), 159–169. <https://doi.org/10.2217/PGS.11.141>
- Hussain, B. S. A. (2018). Epileptic Encephalopathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, *24*(1), 171–185. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000558>.
- Illing, P. T., Purcell, A. W., & McCluskey, J. (2017). The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. *Immunogenetics*, *69*(8–9), 617–630. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1007-5>
- Inoue, K., Takahashi, T., Yamamoto, Y., Suzuki, E., Takahashi, Y., Imai, K., ... Itoh, K. (2015). Influence of glutamine synthetase gene polymorphisms on the development of hyperammonemia during valproic acid-based therapy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, *33*, 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.015>
- International League Against Epilepsy. (2018). Epilepsy syndromes. Retrieved September 10, 2018, from <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-syndrome-groupoverview.html>
- Jameson, J. L., & Longo, D. L. (2015). Precision Medicine - Personalized, Problematic and Promising. *The New England Journal of Medicine*, *372*(23), 567–571.

<https://doi.org/10.1056/NEJMsb0903885>

- Jane, D. E., Lodge, D., & Collingridge, G. L. (2009). Neuropharmacology Kainate receptors: Pharmacology , function and therapeutic potential. *Neuropharmacology*, *56*(1), 90–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.023>
- Joyner, M. J. (2016). Precision Medicine, Cardiovascular Disease and Hunting Elephants. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *58*(6), 651–660. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.02.004>
- Klinger, N., & Mittal, S. (2018). Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurgical Focus*, *45*(2), 1–8. <https://doi.org/10.3171/2018.4.FOCUS1872>.
- Klotz, U. (2007). The Role of Pharmacogenetics in the Metabolism of Antiepileptic Drugs Pharmacokinetic and Therapeutic Implications. *Clinical Pharmacokinetics*, *46*(4), 271–279. <https://doi.org/10.2165/00003088-200746040-00001>
- Knupp, K. G., & Wirrell, E. C. (2018). Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, *32*(4), 335–350. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y>
- Kossoff, E. H., Zupec-kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-gil, K. R., Bergqvist, A. G. C., Blackford, R., ... Practice Committee of the Child Neurology Society. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, *50*(2), 304–317. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x>
- Kumari, R., Lakhan, R., Kalita, J., Garg, R. K., Misra, U. K., & Mittal, B. (2011). Potential role of GABA A receptor subunit; GABRA6, GABRB2 and GABRR2 gene polymorphisms in epilepsy susceptibility and pharmacotherapy in North Indian population. *Clinica Chimica Acta*, *412*(13–14), 1244–1248. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.03.018>
- Kumari, R., Lakhan, R., Kalita, J., Misra, U. K., & Mittal, B. (2010). Association of alpha subunit of GABA A receptor subtype gene polymorphisms with epilepsy susceptibility and drug resistance in north Indian population. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, *19*(4), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.02.009>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., ... French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Lai, Y., Varma, M., Feng, B., Stephens, J. C., Kimoto, E., El-kattan, A., ... Tremaine, L. (2012).

- Impact of drug transporter pharmacogenomics on pharmacokinetic and pharmacodynamic variability - considerations for drug development. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(6), 723–743. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.678048>
- Lazarevic, V., Pothula, S., Andres-Alonso, M., & Fejtova, A. (2013). Molecular mechanisms driving homeostatic plasticity of neurotransmitter release. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(244), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00244>
- Lee, E. H. (2018). Epilepsy syndromes during the first year of life and the usefulness of an epilepsy gene panel. *Korean Journal of Pediatrics*, 61(4), 101–107. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.4.101>
- Li, H., Wang, X., Zhou, Y., Ni, G., Su, Q., Chen, Z., ... Huang, M. (2015). Association of LEPR and ANKK1 Gene Polymorphisms with Weight Gain in Epilepsy Patients Receiving Valproic Acid. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(7), 1–7. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv021>
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. (2017). Vida Saudável.
- Lomen-Hoerth, C. (2014). Epilepsy. In G. D. Hammer & S. J. McPhee (Eds.), *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine* (7th ed., p. 174). McGraw-Hill Education.
- Loscher, W., Klotz, U., Zimprich, F., & Schmidt, D. (2009). The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 50(1), 1–23. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01716.x>
- Lovric, M., Bozina, N., Hajnsek, S., Kuzman, M. R., Sporis, D., Lalic, Z., ... Granic, P. (2012). Association Between Lamotrigine Concentrations and ABCB1 Polymorphisms in Patients With Epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34(5), 518–525. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31826517c6>
- Lu, Y., Fang, Y., Wu, X., Ma, C., Wang, Y., & Xu, L. (2017). Effects of UGT1A9 genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(3), 307–315. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2157-3>
- Lubran, M. M. (1989). Hematologic Side Effects of Drugs. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 19(2), 114–121.
- Luciano, A. L., & Shorvon, S. D. (2007). Results of Treatment Changes in Patients with

- Apparently Drug-Resistant Chronic Epilepsy. *Annals Neurology*, 62(4), 375–381. <https://doi.org/10.1002/ana.21064>
- Lüders, H., Acharya, J., Baumgartner, C., Benbadis, S., Bleasel, A., Burgess, R., ... Wyllie, E. (1999). A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(3), 137–141. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07334.x>
- Ma, B. B., & Rao, V. R. (2018). Responsive neurostimulation: Candidates and considerations. *Epilepsy & Behavior*, 88, 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.032>
- Ma, C.-L., Wu, X.-Y., Jiao, Z., Hong, Z., Wu, Z.-Y., & Zhong, M.-K. (2015). SCN1A, ABCC2 and UGT2B7 gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy. *Pharmacogenomics*, 16(4), 347–360. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.186>.
- Ma, J. D., Lee, K. C., & Kuo, G. M. (2012). Clinical Application of Pharmacogenomics. *Journal of Pharmacy Practice*, 25(4), 417–427. <https://doi.org/10.1177/0897190012448309>
- Ma, Q., & Lu, A. Y. H. (2011). Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 437–459. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533.nome-disease>
- Magiorkinis, E., Diamantis, A., Sidiropoulou, K., & Panteliadis, C. (2014). Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment*, 2014, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/582039>
- Mahringer, A., & Fricker, G. (2016). ABC transporters at the blood – brain barrier. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(5), 499–508. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1168804>
- Mancinelli, L., Cronin, M., & Sadée, W. (2000). Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *Environmental Health Perspectives*, 2(1), 581–589. <https://doi.org/10.1208/ps020104>
- McDonald, T. J. W., & Cervenka, M. C. (2018). The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sciences*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/brainsci8080148>
- McNamara, J. O. (2011). Pharmacotherapy of Epilepsies. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman and Gilman's THE Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition* (12th ed., pp. 583–606). McGraw-Hill Medical.
- Méndez, P., & Bacci, A. (2011). Assortment of GABAergic Plasticity in the Cortical Interneuron Melting Pot. *Neural Plasticity*, 2011, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2011/976856>

- Milosheska, D., Lorbe, B., Vovk, T., Kastelic, M., Vita, D., & Grabnar, I. (2016). Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP- glucuronosyltransferases and drug transporters. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *82*(2), 399–411. <https://doi.org/10.1111/bcp.12984>
- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: New advances. *The Lancet*, *385*(9971), 884–898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6)
- Nelson, S. C., Doheny, K. F., Laurie, C. C., & Mirel, D. B. (2012). Is ‘forward’ the same as ‘plus’? ... and other adventures in SNP allele nomenclature. *Trends in Genetics*, *28*(8), 361–363. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.05.002>
- Orlandi, A., Paolino, M. C., Striano, P., & Parisi, P. (2018). Clinical reappraisal of the influence of drug-transporter polymorphisms in epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, *14*(5), 505–512. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1473377>
- Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I. E., Berkovic, S. F., Petrou, S., & Reid, C. A. (2018). Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacological Reviews*, *70*(1), 142–173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
- Pastore, V., Wasowski, C., Higgs, J., Mangialavori, I. C., Bruno-blanch, L. E., & Marder, M. (2014). A synthetic bioisoster of trimethadione and phenytoin elicits anticonvulsant effect, protects the brain oxidative damage produced by seizures and exerts antidepressant action in mice. *European Neuropsychopharmacology*, *24*(8), 1405–1414. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.04.005>
- Patsalos, P. N., Spencer, E. P., & Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: a 2018 update. *Therapeutic Drug Monitoring*, *40*(5), 526–548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
- Penry, K. (1981). Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, *22*(4), 489–501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
- Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*, *11*(9), 792–802. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70153-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70153-9)
- Piana, C., Antunes, N. D. J., & Pasqua, O. Della. (2014). Implications of pharmacogenetics for the therapeutic use of antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *10*(3), 341–358. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.872630>

- Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(4), 345–347. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70338-2](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70338-2)
- Pirmohamed, M. (2011). Pharmacogenetics: Past, present and future. *Drug Discovery Today*, 16(19–20), 852–861. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.08.006>
- Pitka, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10), 1–17. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022822>
- Pitkänen, A., Nnode-ekane, X., Lapinlampi, N., & Puhakka, N. (2018). Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiology of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.007>
- Plosker, G. L. (2012). Stiripentol. *CNS Drugs*, 26(11), 993–1001. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0004-3>
- Porter, R. J., & Meldrum, B. S. (2012). Antiepileptic Drugs. In B. G. Katzung, S. B. Masters, & A. J. Trevor (Eds.), *Basic and Clinical Pharmacology* (12th ed., pp. 403–427). McGraw-Hill Medical.
- Qian, L., Fang, S., Yan, Y., Zeng, S., Xu, Z., & Gong, Z. (2016). The ABCC2 c.-24C>T polymorphism increases the risk of resistance to antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 37, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.10.014>
- Raj, A., & Powell, F. (2018). Models of Network Spread and Network Degeneration in Brain Disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(9), 788–797. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.07.012>
- Rajakulendran, S., Kaski, D., & Hanna, M. G. (2012). Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nature Publishing Group*, 8(2), 86–96. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.228>
- Ran, X., Li, J., Shao, Q., Chen, H., Lin, Z., Sun, Z. S., & Wu, J. (2015). EpilepsyGene: a genetic resource for genes and mutations related to epilepsy. *Nucleic Acids Research*, 43(October 2014), 893–899. <https://doi.org/10.1093/nar/gku943>
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011a). Antiepileptic drugs. In *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed., pp. 540–552). Churchill Livingstone.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011b). Drug metabolism and elimination. In *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed., pp. 115–122). Churchill Livingstone.

- Reif, P. S., Tsai, M. H., Helbig, I., Rosenow, F., & Klein, K. M. (2017). Precision medicine in genetic epilepsies: break of dawn? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(4), 381–392. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1253476>
- Rogawski, M. A., & Löscher, W. (2004). The Neurobiology of Antiepileptic Drugs. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 553–564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
- Rosemary, J., Adithan, C., & Gene, T. C. (2007). The Pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: Ethnic Variation and Clinical Significance. *Current Clinical Pharmacology*, 2(1), 93–109.
- Saidijam, M., Dermani, F. K., Sohrabi, S., & Patching, S. G. (2017). Efflux proteins at the blood-brain barrier: review and bioinformatics analysis. *Xenobiotica*, 48(5), 506–532. <https://doi.org/10.1080/00498254.2017.1328148>
- Saldaña-Cruz, A. M., Sánchez-Corona, J., Márquez de Santiago, D. A., García-Zapién, A. G., & Flores-Martínez, S. E. (2013). Farmacogenética y metabolismo de fármacos antiepilépticos: Implicación de variantes genéticas en citocromos P1450. *Revista de Neurología*, 56(9), 471–479.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schmidt, D., & Schachter, S. C. (2014). Drug treatment of epilepsy in adults. *The BMJ*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g254>
- Scott, S. A. (2011). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine*, 13(12), 987–995. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318238b38c>
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2008). Organização Funcional do Sistema Nervoso. In *Anatomia e Fisiologia*, 8.<sup>a</sup> Edição (8th ed., pp. 395–417). Loures: Lusociência.
- Shao, L., & Dudek, F. E. (2018). Changes in mIPSCs and sIPSCs After Kainate Treatment: Evidence for Loss of Inhibitory Input to Dentate Granule Cells and Possible Compensatory Responses. *Journal of Neurophysiology*, 94(2), 952–960. <https://doi.org/10.1152/jn.01342.2004>
- Shen, C., Zhang, B., Liu, Z., Tang, Y., Zhang, Y., Wang, S., ... Ding, M. (2017). Effects of ABCB1, ABCC2, UGT2B7 and HNF4 $\alpha$  Genetic Polymorphisms on Oxcarbazepine Concentrations and Therapeutic Efficacy in Patients with Epilepsy. *Seizure: European*

*Journal of Epilepsy*, 51, 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.07.015>

- Shih, J. J., Tatum, W. O., & Rudzinski, L. A. (2013). New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 285–293. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S37317>.
- Shorvon, S. (2016). Definition (Terminology) and Classification in Epilepsy: A Historical Survey and Current Formulation, with Special reference to the ILAE. In S. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel (Eds.), *The Treatment of Epilepsy* (4th ed., pp. 2–7). Wiley-Blackwell.
- Sills, G. J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(1), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.11.003>
- Silvado, C. E., Terra, V. C., & Twardowschy, C. A. (2018). CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 11, 51–58. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108113>
- Sørensen, A. T., & Kokaia, M. (2013). Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*, 54(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/epi.12000>
- Sperling, M. R. (2017). The Consequences of Uncontrolled Epilepsy. *CNS Spectrums*, 9(2), 98–109.
- Stafstrom, C. E. (1998). Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians. *Pediatrics in Review*, 19(10), 342–351. <https://doi.org/10.1542/pir.19-10-342>
- Staley, K. (2015). Molecular mechanisms of epilepsy. *Nature Neuroscience*, 18(3), 367–372. <https://doi.org/10.1038/nn.3947>
- Tanaka, E., Kurata, N., & Yasuhara, H. (2003). Involvement of cytochrome P450 2C9, 2E1 and 3A4 in trimethadione N-demethylation in human microsomes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28(6), 493–496.
- The International Hapmap Consortium. (2007). A second generation human haplotype map of over 3 . 1 million SNPs. *Nature*, 449(October), 851–862. <https://doi.org/10.1038/nature06258>
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., ... Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>

- Urban, T. J., Brown, C., Castro, R. A., Shah, N., Mercer, R., Huang, Y., ... Giacomini, K. M. (2007). Effects of Genetic Variation in the Novel Organic Cation Transporter, OCTN1, on the Renal Clearance of Gabapentin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83(3), 416–421. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100271>
- Valdes Jr, R., & Yin, D. (Tyler). (2016). Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine. *Clinics in Laboratory Medicine*, 36(3), 447–459. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.05.006>
- Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Marie, P., Blümcke, I., Sander, J. W., & Löscher, W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, 131(2), 211–234. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1481-5>
- Volman, V., Bazhenov, M., & Sejnowski, T. J. (2011). Pattern of trauma determines the threshold for epileptic activity in a model of cortical deafferentation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15402–15407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112066108/>  
/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1112066108
- Walker, L. E., Mirza, N., Yip, V. L. M., Marson, A. G., & Pirmohamed, M. (2015). Personalized medicine approaches in epilepsy. *Journal of Internal Medicine*, 277(2), 218–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12322>
- Wang, H. S., & Lin, K. L. (2013). Ketogenic Diet: An Early Option for Epilepsy Treatment, Instead of A Last Choice Only. *Biomedical Journal*, 36(1), 14–15. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.107155>
- Wang, P., Lin, X., Cai, W., Xu, G., Zhou, M., Yang, M., & He, G. (2018). Effect of UGT2B7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(4), 433–442. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2395-z>
- Wang, W., Hu, F., Wu, X., An, D., Yan, B., & Zhou, D. (2014). Genetic predictors of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by aromatic antiepileptic drugs among the Chinese Han population. *Epilepsy & Behavior*, 37, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.025>
- Weber, Y. G., Nies, A. T., Schwab, M., & Lerche, H. (2014). Genetic Biomarkers in Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 11(2), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0262-5>
- Wheless, J. W., Gienapp, A. J., & Ryvlin, P. (2018). Epilepsy & Behavior Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & Behavior*, 103.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.032>

- Wilkinson, G. R. (2005). Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *The New England Journal of Medicine*, 352(21), 2211–2221. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032424>
- Willyerd, F. A., Empey, P. E., Philbrick, A., Ikonovic, M. D., Puccio, A. M., Kochanek, P. M., ... Clark, R. S. B. (2015). Expression of ATP-Binding Cassette Transporters B1 and C1 after Severe Traumatic Brain Injury in Humans. *Journal of Neurotrauma*, 33(2), 226–231. <https://doi.org/10.1089/neu.2015.3879>
- World Health Organization. (2018). Epilepsy. Retrieved September 3, 2018, from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Wu, X., Liu, W., & Zhou, W. (2017). Association of CYP2C9\*3 with phenytoin--induced Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(3), 408–413. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12660>
- Yun, W., Zhang, F., Hu, C., Luo, X., Xue, P., Wang, J., ... Guo, Y. (2013). Effects of EPHX1, SCN1A and CYP3A4 genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 107(3), 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.09.011>
- Zaccara, G. (2016). Brivaracetam: new compound approved for the treatment of epilepsy. *Drugs Today*, 52(4), 219–227. <https://doi.org/10.1358/dot.2016.52.4.2480987>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhu, M., Li, H., Shi, L., Chen, X., Luo, J., & Zhang, Z. (2017). The pharmacogenomics of valproic acid. *Journal of Human Genetics*, 62(12), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.91>
- Zimmerman, F. T., & Burgemeister, B. B. (1958). A new drug for petit mal epilepsy. *Neurology*, 8(10), 769–775. <https://doi.org/10.1212/WNL.8.10.769>