

# INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO COM TOPIRAMATO EM PACIENTES INFANTIS COM EPILEPSIA FOCAL



Isabelle Fernandes Inocencio<sup>1</sup>, Larissa Porto Nicoli<sup>1</sup>, Leticia Vale Almeida<sup>1</sup>, Louise Carvalho de Lima<sup>1</sup>, Natália Alves de Lucena<sup>1</sup>, Leandro Giorgetti<sup>2,A</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de farmácia - Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo Brasil.

<sup>2</sup>Docente do curso de Farmácia - Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo Brasil.

## RESUMO

O topiramato é um medicamento antiepiléptico utilizado em crises de epilepsia parciais em adultos e crianças, atuando no sistema nervoso central (SNC) e trazendo equilíbrio às células neurológicas. O estudo tem aplicação em pacientes infantis, em que são demonstrados os efeitos benéficos da individualização, principalmente por se tratar de um fraco indutor enzimático, como será exposto no decorrer deste artigo. O manuscrito tem o objetivo de demonstrar o comportamento do topiramato quando administrado de maneira individualizada no público infantil, tendo em vista a farmacogenética que visa entender a variabilidade genética de cada indivíduo no que diz respeito a medicamentos específicos, além de uma sucinta comparação com drogas antiepilépticas (DAEs) mais antigas e que ainda são utilizadas como medicamentos de primeira no tratamento de epilepsia parcial infantil. O estudo teve embasamento em pesquisas realizadas nas plataformas: Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Na busca foram utilizadas palavras em inglês que se correlacionassem com o tema proposto e os artigos selecionados tiveram como critério de escolha a quantidade de vezes em que foram citados e o ano de publicação. Após as buscas, foram selecionados 32 artigos que compuseram a formação do estudo em questão, dentre eles artigos relacionados à epilepsia infantil parcial, ao topiramato e à farmacogenética. Em suma, entende-se que estudos com base na farmacogenética sejam mais disseminados no decorrer dos anos, para que possam existir tratamentos cada vez mais personalizados e individualizados aos pacientes portadores de epilepsia, principalmente no público infantil.

**Palavras-chave:** Topiramato; Epilepsia Infantil; Farmacogenética.

## ABSTRACT

Topiramate is an antiepileptic medication used in partial epilepsy seizures in adults and children, acting on the central nervous system (CNS) and bringing balance to neurological cells. The study is applicable to pediatric patients, where the beneficial effects of individualization are demonstrated, mainly because it is a weak enzyme inducer, as will be explained throughout this article. The manuscript aims to demonstrate the behavior of the drug topiramate when administered individually to children, taking into account pharmacogenetics that aims to understand the genetic variability of each individual with regard to specific medications, in addition to a succinct comparison with older antiepileptic drugs (AEDs) that are still used as first-line medications in the treatment

<sup>A</sup>Autor correspondente: Leandro Giorgetti – E-mail: leandro.giorgetti@ulife.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>

of childhood partial epilepsy. The study was based on research carried out on the platforms: Google Scholar, PubMed and Scielo. In the search, words in English that correlated with the proposed theme were used and the selected articles had as selection criteria the number of times they were cited and the year of publication. After the searches, 32 articles were selected that formed the study in question, including articles related to partial childhood epilepsy, topiramate and pharmacogenetics. In short, it is understood that studies based on pharmacogenetics will be more widespread over the years, so that there can be increasingly personalized and individualized treatments for patients with epilepsy, especially among children.

**Keywords:** Topiramate; Childhood Epilepsy; Pharmacogenetics.

## INTRODUÇÃO

A epilepsia é tida como um processo de hiperatividade neuronal e circuitos cerebrais capazes de causar fortes descargas elétricas simultâneas e em excesso, que podem apresentar-se como interictais eletroencefalográficas e, em decorrência do excesso de descargas, ocasiona as chamadas crises epiléticas. Em situações de crises prolongadas ou repetidas em breves intervalos, a epilepsia é considerada grave, sendo denominada como mal epilético. Vale ressaltar que em casos de traumatismo cranioencefálico, doença concomitante e alteração hidroeletrólítica, as crises não são tidas como epilepsia, mas sim como crise convulsiva provocada<sup>1</sup>.

Para classificação do tipo de crise epilética, existem sistemas de detecção que podem diferenciar as crises em focais e não focais<sup>2</sup>. Crises classificadas como focais ou parciais constituem cerca de 60% de crises epiléticas de acordo com dados de base populacional. Sendo assim, com base em estudos pediátricos realizados, nos quais se utilizou a Classificação Internacional de Crises Epiléticas, a maior parte da carga convulsiva na epilepsia infantil é gerada por crises parciais. A escolha da terapia medicamentosa com drogas antiepiléticas (DAEs) depende de diversos fatores, sejam eles idade, sexo, comorbidades e até mesmo fatores específicos de medicamentos, como possíveis efeitos adversos<sup>3</sup>.

O topiramato é utilizado no tratamento de epilepsias e possui diferentes mecanismos de ação no sistema nervoso central e diversas vantagens no que diz respeito à sua farmacodinâmica, como absorção completa e baixos níveis de ligação com proteínas plasmáticas, sendo um baixo indutor enzimático, o que o torna vantajoso quando usado concomitantemente às outras DAEs. Tendo isso em vista, foi avaliado o comportamento do medicamento topiramato (TPM) em um grupo de crianças com epilepsia parcial, no Hospital de Santa Marcelina, as quais obtiveram eficácia satisfatória e tolerável no tratamento<sup>4</sup>.

As DAEs mais antigas como a carbamazepina e fenitoína apresentam complexo perfil farmacocinético, além do alto potencial de interações medicamentosas por conta da capacidade de induzir enzimas CYP. Dessa forma, o topiramato apresenta perfil farmacocinético favorável quando comparado a esses outros agentes, pois possui rápida absorção, meia-vida relativamente longa e potencial enzimático fraco<sup>5</sup>. Vale ressaltar que avanços recentes no que diz respeito à genética e neurobiologia das

epilepsias estão estabelecendo uma nova linha de tratamento para cada indivíduo e suas crises em particular, pois a variação genética pode influenciar na resposta às DAEs por meio de diversos sistemas mediadores, como a farmacocinética e farmacodinâmica<sup>6</sup>.

Desse modo, a farmacogenética procura reduzir a variação na forma como os indivíduos respondem aos medicamentos, adaptando a terapia à composição genética individual<sup>7</sup>. O presente artigo tem, portanto, o objetivo de demonstrar o comportamento do medicamento topiramato em monoterapia e as vantagens de sua individualização no tratamento de epilepsias focais no público infantil.

## MATERIAL E MÉTODOS

A elaboração do artigo científico teve como fundamento referências provenientes das bases de dados Scielo, PubMed e Google Scholar, como pode ser observado na figura 1. Esses artigos foram selecionados através da busca de termos em inglês, os quais envolvessem o tema escolhido. Alguns desses termos foram: *topiramate*, *epilepsy in children*, *focal epilepsy*, *pharmacogenetics*, *treatment for epilepsy in children*. Ao encontrar os artigos nas bases de dados citadas acima, eles foram traduzidos para o português para realizar a revisão de literatura.

Além das palavras chaves que foram selecionadas para a realização da busca, também foi utilizado como critério o ano de publicação do artigo e a quantidade de citações em outras pesquisas, sendo de 2000 a 2023, totalizando 32 artigos científicos. Esse critério de seleção pode ser analisado na figura 2.

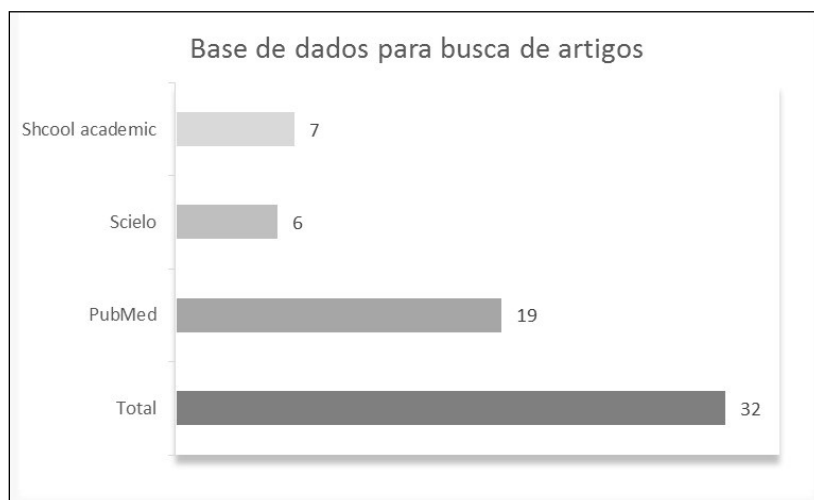
## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### A epilepsia focal

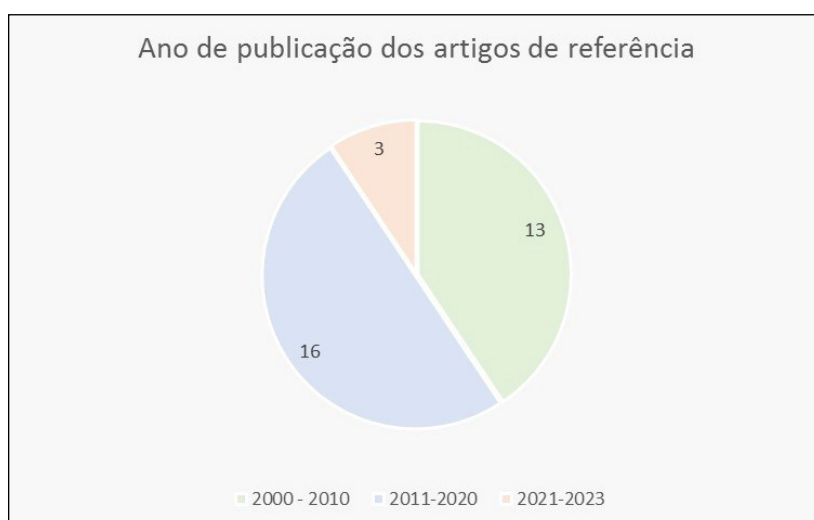
Pode-se definir epilepsia focal como um distúrbio cerebral parcial onde há uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas<sup>8</sup>. A classificação ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia) de crises epiléticas de 1981 diferencia os tipos de crises com base nas características físicas observadas, bem como em dados eletrográficos para determinar a origem da atividade convulsiva, se foi iniciada apenas em uma parte do cérebro ou se envolveu múltiplas partes e/ou ambos os hemisférios<sup>9</sup>. Nesse

contexto da epilepsia, há o processo de epileptogênese, o qual se resulta em um cérebro epiléptico. A epilepsia focal pode ser congênita devido a distúrbios genéticos ou displasia cortical focal,

ou adquirida devido a infarto, tumores ou infecções cerebrais, por exemplo<sup>10</sup>.



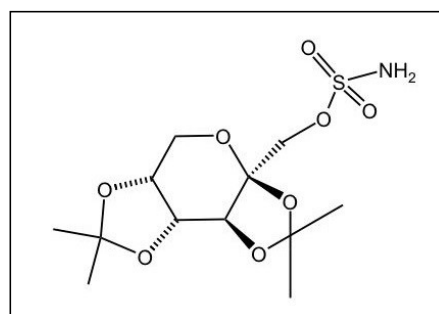
**Figura 1:** Base de dados utilizada para busca de artigos de referência.



**Figura 2:** Ano de publicação dos artigos de referência.

### Histórico do topiramato

O topiramato (TPM) foi desenvolvido nos Estados Unidos em 1979, com o objetivo de se tornar um agente antidiabético. No entanto, os pesquisadores daquela época perceberam uma notável semelhança em sua estrutura com a acetazolamida, um medicamento antiepilético, e a partir de estudos realizados com camundongos, nos quais foram induzidas crises por meio de eletrochoque máximo, o TPM obteve indicação para ser considerado um antiepilético também, atualmente ele é indicado para distúrbios alimentares, dependência ao álcool, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno bipolar e esquizofrenia<sup>11</sup>.



**Figura 3:** Representação da fórmula estrutural do topiramato (TPM).

## Farmacocinética

O topiramato (TPM) é um antiepilético aprovado mundialmente em mais de 80 países, sendo utilizado como fármaco de escolha para terapia adjuvante em crises parciais refratárias, crises tônico-clônicas generalizadas primárias e síndrome de Lennox-Gastaut. Sua farmacocinética é linear no intervalo de doses de 100 a 800mg, possuindo baixa depuração oral (22 a 36 horas), que em monoterapia ocorre por excreção renal<sup>12</sup>. Possui meia vida de aproximadamente 21 horas, e sua absorção ocorre ao longo do trato gastrointestinal com biodisponibilidade mínima de 80%<sup>12,13</sup>.

Ao contrário dos fármacos antiepiléticos mais antigos, como fenitoína e carbamazepina, o TPM é um indutor leve das enzimas do citocromo p450, responsáveis pela biotransformação, fato esse que o faz causar menos interações medicamentosas, porém a mais observada é o aumento da depuração oral do etinilestradiol (composto presente em diversos contraceptivos), entretanto essa alteração se apresenta apenas em dosagens acima de 200mg/dia, essa interação não apresenta grande relevância no público infantil<sup>12</sup>.

É de suma importância reconhecer as variabilidades farmacocinéticas entre diferentes grupos de pacientes, principalmente nas alterações de depuração correlacionadas à idade, em pacientes pediátricos a depuração é mais elevada do que em adultos na maioria dos DAEs, e no topiramato é comprovado essa alteração, portanto o monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) pode ser implementado para ajustar a dose, promovendo um tratamento individualizado e eficaz<sup>14</sup>.

## Mecanismo de ação

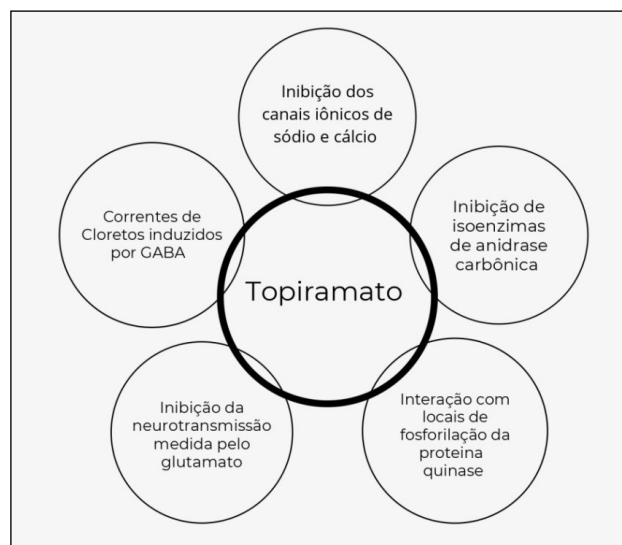
O mecanismo de ação do topiramato ainda não é completamente compreendido, mas acredita-se que ele esteja relacionado a vários efeitos farmacológicos no sistema nervoso central. O TPM é conhecido como um “fármaco antiepilético de amplo espectro”, mas também é utilizado para outras indicações, como a prevenção de enxaquecas e o tratamento de alguns transtornos psiquiátricos, como o transtorno bipolar<sup>15,16</sup>.

O TPM possui pelo menos quatro tipos de mecanismo de ações diferentes que podem ser: inibição dos canais iônicos de sódio e cálcio, correntes de cloreto induzidos por GABA, inibição da neurotransmissão medida pelo glutamato e inibição de isoenzimas da anidrase carbônica<sup>11,17</sup>.

**Modulação dos canais iônicos:** O TPM tem a capacidade de bloquear os canais iônicos de sódio e cálcio, o que também é visto em outras terapias, no entanto, o efeito inibitório do canal de sódio é menor podendo ter menor eficiência anticonvulsivante comparado a outros medicamentos, podendo não ser o principal mecanismo do TPM<sup>11</sup>. Já no canal de cálcio ainda não é possível avaliar seu papel na atividade anticonvulsivante<sup>18</sup>.

**Potencialização do GABA:** O GABA é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC) possuindo três tipos de receptores (GABAA, GABAB, GABAC). O TPM aumenta a atividade GABAérgica, e consequentemente aumentando o

fluxo de cloreto<sup>18</sup>. Através de estudos realizados in vitro, esse mecanismo de ação pode considerar o TPM como um modulador, pois pode se ligar a um subtipo diferente do receptor GABAA<sup>17</sup>.



**Figura 4:** Mecanismo de ação do topiramato.

**Inibição da neurotransmissão medida pelo glutamato:** O topiramato bloqueia correntes de membranas que foram induzidas pelo cainato exercendo um efeito negativo ao inibir a atividade do glutamato que se liga nos receptores o qual contribuem para a ação do (NMDA, ácido alfaamino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico (AMPA) e cainita) que são considerados inotrópicos e também há o metabotrópico de glutamato. Ao bloquear esses receptores, o topiramato reduz a excitação neuronal pelo bloqueio da corrente induzida pelo cainato<sup>18</sup>.

**Inibição de isoenzimas da anidrase carbônica:** A anidrase carbônica é uma enzima com o objetivo de regular o cloreto dentro das células trocando por HCO<sub>3</sub>, aumentar o pH e o CO<sub>2</sub>. Algumas alterações metabólicas podem diminuir o pH e o potássio influenciando no NMDA e no receptor GABA<sup>18</sup>.

**Interação com locais de fosforilação da proteína quinase:** O TPM possui uma capacidade de inibir as correntes de cálcio os quais são induzidas pelo cianato ligando-se a canis de fosforilação dos receptores AMPA e cainato desforilado contribuindo para um efeito modulador alostérico<sup>17,18</sup>.

## Topiramato – indutor fraco das CYPs: comparação com outras DAEs

O topiramato é uma droga de fraca indução da CYP3A4, e de baixa inibição da CYP2C9, em doses de 200mg/dia, ao contrário dos medicamentos tradicionais como o valproato, que é um potente inibidor da CYP2C9, enzima responsável pela metabolização de outras drogas, como os inibidores da bomba de prótons. O efeito inibidor aumenta o nível sérico resultando consequentemente na elevação das respostas, incluindo os efeitos adversos, trazendo mais riscos do que benefícios aos pacientes, principalmente ao

público infantil<sup>19</sup>.

Aproximadamente 10,5 milhões de crianças tenham algum tipo de epilepsia ativa, sendo a focal a principal síndrome epiléptica em crianças, tendo os fármacos de escolha a carbamazepina e ácido valpróico. Entretanto, sabe-se que essas drogas possuem

perfil indutor forte às enzimas do citocromo p450, ocorrendo efeitos adversos relacionados com o sistema nervoso central, gastrointestinal, cardiovascular e renal. De acordo com a Tabela 3, o topiramato apresenta características mais favoráveis na indução ou inibição dessas enzimas<sup>17</sup>.

**Tabela 1:** Comparação de indução enzimática entre DAEs mais antigas em relação ao topiramato.

<b>Antiepilépticos</b>	<b>Fraco indutor</b>	<b>Forte indutor</b>	<b>Inibidor</b>	<b>Ação do antiepiléptico</b>
Topiramato	CYP3A4		CYP2C19	Bloqueio de canais de sódio, inibição dos canais de cálcio de alta voltagem, potencialização da inibição GABA mediana com atuação dos receptores GABAA e redução da atividade excitatória do glutamato.
Fenitoína		CYP3A4,CYP2B6,CYP2C9		Interferência do transporte de sódio através da membrana neuronal.
Carbamazepina		CYP3A4		Estabilização a membrana do nervo hiperexcitados, alteração da condutância dos canais de sódio neuronais e redução da propagação de impulsos excitatórios.
Acido Valproico		CYP3A4	CYP2C9	Elevação dos níveis de GABA no sistema nervoso central, limitando os surtos de potenciais de ação através de bloqueio do influxo de sódio.

Em suma, é extremamente importante que a escolha da terapia para a epilepsia seja feita de forma individualizada, baseada na farmacogenética, levando em consideração as alterações genéticas individuais e também o perfil farmacocinético da droga, embora exista mais de 20 medicamentos para a epilepsia existirá uma população substancial (até 40% de todos os pacientes recentemente diagnosticados) cujas convulsões não irão responder à monoterapia designada, e combinações serão realizadas até alguma tiver maior êxito<sup>20</sup>.

#### **Citogenética na epilepsia infantil**

O diagnóstico genético da epilepsia infantil é crucial para a escolha de terapias específicas e individualizadas, sabe-se que genes únicos causam essa patologia, entretanto os mesmos podem resultar em fenótipos diferentes, essa variabilidade pode ser atribuída a genes modificadores, polimorfismos, e também as anomalias cromossômicas. Portanto, ao mapear esses indicadores genéticos pode-se compreender a fisiopatologia da desordem

neurológica e quais são os melhores fármacos, ou terapias para melhorar a qualidade de vida e o desenvolvimento neurológico da criança<sup>17</sup>.

As anomalias cromossômicas são uma importante causa de epilepsia em crianças, como por exemplo, a Síndrome de Angelman que é resultado de uma deleção 15q11-q13, que produz atraso mental grave e convulsões frequentes, há também a mutação do cromossomo 20 em anel, caracterizada por perturbações de comportamento e crises refratárias, sendo tratada com antiepilépticos de amplo espectro como o topiramato<sup>17</sup>.

A citogenética é um recurso importante para identificar os genes da epilepsia, as síndromes cromossômicas podem ser agrupadas em: síndromes de duplicação, deleção e de interrupção. As duplicações e exclusões de grandes fragmentos dos cromossomos causam efeitos drásticos no desenvolvimento pré-natal, poucas síndromes associadas à epilepsia são reconhecidas pelos neurologistas, e raramente faz parte da investigação clínica os estudos cromossômicos, no entanto, entre pacientes com deficiência intelectual cerca de 6% apresentam anomalias de cunho cromossômico, se elevando para 50% em pacientes com convulsões múltiplas e anomalias congênitas. As síndromes epiléticas, incluindo a síndrome de West e a síndrome de Lennox-Gastaut, podem ser reconhecidas nessas populações<sup>21</sup>.

#### **Polimorfismos nas proteínas do citocromo p450 (CYPs) de acordo com a etnia**

A variabilidade das respostas aos medicamentos antiepilépticos não é totalmente compreendida, porém fatores genéticos contribuem amplamente para essa divergência. Variações no gene de cada indivíduo podem afetar a farmacocinética e farmacodinâmica, incluindo a expressão das proteínas do citocromo p450 (CYPs). Há três famílias de CYPs (CYP1, CYP2 e CYP3) envolvidas em metabolismo de drogas entre as quais as subfamílias de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A5 que são responsáveis por 90% do metabolismo total dos xenobióticos<sup>22</sup>.

A maioria dos genes que codificam as enzimas CYP são polimórficos. De acordo com o *Pharmacogene Variation Consortium*, que é um grupo internacional de especialistas que mantém um sistema de nomenclaturas para variações alélicas de genes que afetam o metabolismo de medicamentos, há pelo menos 100 alelos da CYP3A4, e destes, 40 são SNPs exônicos (alteração de nucleotídeo único) que resultam na sequência proteica modificada. Os estudos sobre essa mutação são inconclusivos, contudo sabe-se que essas mudanças podem explicar as diferenças entre eficácia e toxicidade dos efeitos dos fármacos, incluindo os antiepilépticos<sup>23</sup>.

De acordo com a pesquisa publicada no periódico *frontiers in Genetics*, realizada por Yelena Guttman et al, utilizando modelagem computacional, gnomAD, software Expander 7 e Python 2.7, foram encontrados polimorfismos atrelados com a etnia, utilizando o banco de dados de 141.456 indivíduos foram encontradas 856

variações na CYP3A4, das quais 459 são exônicas, e destas 312 são missense, afetando a estrutura da proteína. O gene CYP3A4 tem 34.205 pb de comprimento, contendo 13 exons que produz uma proteína de 504 aminoácidos<sup>23</sup>.

De acordo com os dados encontrados pelo estudo foi possível constatar as diversas mutações na conformação dos aminoácidos da CPY3A4, sendo exposto pelas tabelas abaixo com as respectivas frequências em cada polimorfismo.

Além de considerar todos os aspectos fisiopatológicos da doença é de extrema importância levar em consideração as alterações genéticas, e o sequenciamento completo do exoma (WES) afim de alcançar-se uma medicina precisa e personalizada, levando tratamentos seguros e eficazes principalmente para o público infantil, pois apesar dos esforços para classificar essas epilepsias com base em critérios clínicos e eletroencefalográficos, muitas crianças nunca recebem um diagnóstico etiológico definitivo.

#### **Mutações das proteínas transportadoras dos DAEs e dos alvos farmacológicos**

Apesar das diversas opções de tratamentos para a epilepsia cerca de um terço dos pacientes desenvolvem resistência aos medicamentos antiepilépticos, ou os efeitos terapêuticos esperados não atingem a meta, apesar de não possuir causa definida sabe-se que uma das razões é a superexpressão de transportadores de efluxo na barreira hematoencefálica (BBB), que reduz a entrada do fármaco nos seus locais alvo, conseqüentemente resultando na falha do tratamento<sup>24</sup>.

O glicogênio P (gp-P) codificado pelo gene ABCB1 é a principal proteína transportadora dos DAEs, muito estudado devido à resistência a múltiplas drogas, também denominado MDR1, o polimorfismo C3435T do exon 26 (rs1045642) é a mutação mais comum e de grande preocupação para os pacientes com epilepsia<sup>25</sup>. Ela desempenha a função de proteção das células frente a xenobióticos, e sua ativação excessiva resulta em pouca penetração dos fármacos no encéfalo, portanto em casos de excesso da expressão da mesma uma opção é a co-administração com compostos que inibem a atividade da gp-P, auxiliando no aumento do efeito do anticonvulsivante<sup>26</sup>.

A epilepsia infantil é um distúrbio neurológico comum, clinicamente heterogêneo, e devido à alta variabilidade e incontabilidade das crises, pesquisas estão sendo desenvolvidas para encontrar preditores precoces para auxiliar na escolha e individualização do tratamento, diminuindo as chances de falhas na terapia. No âmbito da farmacogenética existem genes muito importantes na resistência medicamentosa, sendo alguns deles o SCN1A e CDKL5, que estão atrelados a resistências à fármacos devido a alterações genéticas nos receptores dos mesmos<sup>27</sup>.

Os polimorfismos SCN1A estão associados ao alto risco de desenvolvimento de resistência, uma mutação de nucleotídeo único pode afetar a conformação das proteínas codificadas e a estabilidade das mesmas, resultando na resposta reduzida dos DAEs nos canais de sódio, canal esse que é um dos alvos do topiramato e outras drogas, os íntrons rs6730344, rs6732655 e rs10167228 estão principalmente associados à epilepsia refratária<sup>27</sup>.



**Tabela 2:** Polimorfismos na CYP3A4 por grupos étnicos.

Grupos étnicos	Aminoácido alterado	População total	Frequência no grupo étnico
Europeus não finlandeses	D174H	$1,97.10^{-3}$	$3,22.10^{-3}$
Europeus finlandeses	S222P	$1,04.10^{-3}$	$9,72.10^{-3}$
Judeus ashkenazi	T136A	$2,05.10^{-4}$	$2,22.10^{-3}$
Latinos	E262K	$1,26.10^{-4}$	$7,82.10^{-4}$
Africanos	L373F	$3,47.10^{-4}$	$3,52.10^{-3}$
Leste asiáticos	L293P	$1,55.10^{-3}$	$1,92.10^{-2}$
Sul asiáticos	K168N	$3,42.10^{-4}$	$2,71.10^{-3}$

**Tabela 3:** Frequência das alterações nos aminoácidos por grupos étnicos.

Grupos étnicos	Frequência em porcentagem das mutações por grupo						
	D174H	S222P	T136A	E262K	L373F	L293P	K168N
Europeus não finlandeses	43.40	3.02	1.65	5.38	0	0	0
0Europeus finlandeses	8.04	96.98	0	0	0	0	0
Judeus ashkenazi	1.30	0	67.58	0	0	0	0
Latinos	9.88	0	15.49	90.00	6.66	0.54	0
Africanos	17.79	0	0	4.61	92.48	7.11	0
Leste asiáticos	0.67	0	15.28	0	0	92.04	0
Sul asiáticos	18.91	0	0	0	0.86	0.31	100.00

A mutação do gene SCN1A pode causar a síndrome de Dravet, uma forma rara de epilepsia que se inicia na infância, uma mutação missense no éxon 21 desse gene leva a uma substituição de glicina por alanina na posição de aminoácido 1.275 (p.Gly1275Ala), além de *frameshift* (mutações sem sentido) que são encontradas em 50% dos pacientes com essa patologia epilética<sup>28</sup>.

Mutações na quinase 5-dependente de ciclina ligada ao X (CDKL5) são causas importantes de encefalopatias epiléticas de início precoce, que são condições marcadas por convulsões frequentes. Esse gene codifica a proteína quinase serina/treonina que é fundamental para o desenvolvimento do cérebro, sua descoberta relativamente recente, as características fenotípicas definidoras de CDKL5 mutações ainda estão sendo elucidadas<sup>29</sup>.

É de extrema importância o reconhecimento da influência da genética no tratamento da epilepsia infantil, afim de evitar maiores danos neurológicos, atrasos no desenvolvimento e piora da condição clínica. Um regime de tratamento cuidadosamente selecionado ajuda a minimizar os efeitos adversos melhorando a qualidade de vida e desenvolvimento da criança afetada pela doença<sup>30</sup>.

**A importância da individualização do tratamento com topiramato**

O tratamento da epilepsia parcial infantil deve ser altamente

individualizado, levando em consideração não apenas o tipo de convulsão ou as suas frequências, mas também, a citogenética, farmacogenética e o monitoramento terapêutico dos medicamentos. Para a seleção do tratamento deve-se avaliar além da eficácia, a tolerabilidade ao tratamento, afim de melhorar a qualidade de vida do paciente e seu desenvolvimento<sup>30</sup>.

Existem alguns fatores importantes na escolha de um medicamento antiepilético, sendo eles: o baixo risco de sonolência, meia-vida (que irá ditar a quantidade de doses por dia), embotamento mental (incapacidade de gerar respostas a estímulos mentais), menor número de efeitos colaterais, e a farmacogenômica<sup>31</sup>.

A droga de escolha para essa revisão, o topiramato, é um agente epilético de nova geração, com amplo espectro de ação agindo em diversos tipos de convulsão, seu mecanismo é multicomponente incluindo ações neuroprotetoras, sendo responsável pela sua eficácia em diversos tipos de epilepsia permitindo seu uso como monoterapia, em combinação com outros agentes e para as formas mais graves, como a síndrome de West e Lennox-Gastaut<sup>31</sup>.

As DAEs mais tradicionais como fenitoína e carbamazepina são potentes indutores da CYP3A4, efeito esse que pode reduzir os níveis séricos de outras drogas ocasionando diversas interações medicamentosas, já o topiramato é um fraco indutor enzimático, sendo mais uma das características favoráveis da droga<sup>19</sup>.

Um estudo duplo-cego, realizado por Voronkova e colaboradores (2007), incluiu na amostragem 119 crianças de 6 a 16 anos com epilepsia recém-diagnosticada (possuindo diversos tipos de síndromes), foram tratadas com carbamazepina (600mg/dia), valproato (1.250mg/dia) e com topiramato (100 ou 200mg/dia). Depois do tratamento, não houve manifestações da epilepsia durante seis ou mais meses em 59-63% dos pacientes que utilizaram topiramato, em comparação com os 39% das que foram tratadas com carbamazepina e 53% com valproato. Demonstrando assim sua eficácia em comparação com os principais DAEs utilizados, ressaltando a capacidade de controlar as crises epiléticas em crianças. Já na tolerância, foi avaliada como boa ou satisfatória em 96% dos pacientes tratados com topiramato na dose de 100mg/dia e em 88% daqueles tratados na dose de 1.000mg/dia<sup>31</sup>.

Nas crianças a eficácia do tratamento pode ser reduzida pelo cérebro imaturo que pode se tornar mais resistente aos fármacos, algumas das alterações estão na depuração que é 50% maior do que nos adultos, que aumenta a eliminação do fármaco e diminui os efeitos desejados. Portanto, um ajuste de dose é requerido, ou a verificação de possíveis alterações genéticas que estão afetando a concentração plasmática<sup>31</sup>.

O tratamento da epilepsia muitas vezes requer a avaliação clínica da farmacogenética, levando em consideração que o tratamento precoce principalmente em crianças melhora a capacidade de desenvolvimento das mesmas, portanto a partir das diversas respostas individuais aos medicamentos deve-se investigar o cerne do problema e não apenas mudar a terapia até que uma faça melhor efeito<sup>32</sup>.

A farmacocinética da medicação antiepilética indica que variação genética provavelmente afeta a dose clinicamente eficaz do medicamento em qualquer paciente, indivíduos com mutações nos transportadores de drogas MDR1/ABCB1 com o haplótipo 1236C-2677G-3435C tem uma frequência aumentada de baixa resposta às medicações, dado esse que auxilia na mediação de uma escolha mais eficaz para o tratamento desse paciente<sup>32</sup>.

As monooxidases do citocromo p450 são uma importante família de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, e sua atividade alterada pode resultar em facilidade de depuração, por exemplo, indivíduos com alelos metabolizadores fracos de CYP2C9 ou CYP2C19 genes demonstraram ter um metabolismo reduzido de fenobarbital, fenitoína e ácido valpróico em comparação com aqueles com alelos normais<sup>32</sup>.

Na farmacodinâmica a mudança da interação entre os alvos pode acarretar a farmacoresistência, as mutações na unidade alfa do gene do canal de sódio SCN1A, estão associados a epilepsias familiares. A importância do canal de sódio neuronal foi sugerida por resultados que correlacionam a farmacoresistência clínica à carbamazepina com a perda do esperado bloqueio dependente do uso dos canais de sódio pela carbamazepina em fatias do hipocampo humano<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

Em suma, o topiramato possui perfil farmacocinético linear, amplo espectro de ação e fraca indução às enzimas do citocromo

p450, propiciando menores efeitos adversos diferentemente das drogas antigas que ainda são utilizadas como primeira escolha. E aliado à farmacogenética e citogenética condicionar um tratamento individualizado, levando maior qualidade de vida aos pacientes acometidos com a epilepsia parcial infantil. A farmacogenética prevê a eficácia do tratamento e possíveis efeitos colaterais graves, baseados no perfil do indivíduo e as possíveis mutações genéticas, dessa forma com melhores estudos e desenvolvimento tecnológico essa prática poderá ser difundida, auxiliando em um tratamento altamente específico.

## LISTA DE REFERÊNCIA

1. Costa LL de O, Bran dão EC, Segundo LM de BM. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. *Revista de Medicina* [Internet]. 2020 Apr 24;99(2):170–81.
2. Focal and Non-Focal Epilepsy Localization: A Review [Internet]. *ieeexplore.ieee.org*.
3. Lyseng-Williamson KA, Yang LPH. Topiramate. *Drugs*. 2007;67(15):2231–56.
4. Rocha C, Brucki SMD. Topiramato: uma experiência em crianças com epilepsia parcial. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2001 Sep;59(3B):768–71.
5. Lyseng-Williamson KA, Yang LPH. Topiramate. *Drugs*. 2007;67(15):2231–56.
6. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neuroscience Letters*. 2018 Feb;667:27–39.
7. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. *Nature Reviews Genetics* [Internet]. 2003 Dec 1;4(12):937–47.
8. Burman RJ, Parrish RR. The Widespread Network Effects of Focal Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 2018 Sep 19;38(38):8107–9.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Apr;55(4):475–82.
10. Combs SE, Pearl PL. Classification and Definition of Seizures and Epilepsy Syndromes in Childhood. *Epilepsy in Children and Adolescents*. 2012 Nov;17–36.
11. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular Pharmacodynamics, Clinical Therapeutics, and Pharmacokinetics of Topiramate. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2008 Jun;14(2):120–42.
12. Bialer M, Dose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 2004;43(12):763–80.
13. Girgis IG, Nandy P, Nye JS, Ford L, Mohanty S, Wang S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of topiramate dosing regimens for children with epilepsy 2 to <10 years of age. *Epilepsia*. 2010 Sep 29;51(10):1954–62.
14. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2006;45(11):1061–75.
15. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 2: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic



- Interactions Between AEDs and Drugs Used to Treat Non-Epilepsy Disorders. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013 Jun 22;52(12):1045–61.
16. Ahmed GF, Marino SE, Brundage RC, Serguei Pakhomov, Leppik IE, Cloyd JC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of intravenous and oral topiramate and its effect on phonemic fluency in adult healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Apr 22;79(5):820–30.
17. Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. 2006 Mar 24;7(6):811–23.
18. Latini G, Verrotti A, Manco R, Scardapane A, Vecchio A, Chiarelli F. Topiramate: Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Epilepsy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2008 Jan 1;8(1):10–23.
19. Costa LL de O, Brandão EC, Segundo LM de BM. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. *Revista de Medicina [Internet]*. 2020 Apr 24;99(2):170–81.
20. Guerrini R. Epilepsy in children. *The Lancet [Internet]*. 2006 Feb 11 [cited 2021 Feb 17];367(9509):499–524.
21. Singh R, McKinlay Gardner R J., Crossland Kathryn M, Scheffer Ingrid E, Berkovic Samuel F. Chromosomal Abnormalities and Epilepsy: A Review for Clinicians and Gene Hunters. *Epilepsia*. 2002 Mar 19;43(2):127–40.
22. Zarezadeh M, Khorshidi M, Emami M, Janmohammadi P, Kord-varkaneh H, Mousavi SM, et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *European Journal of Nutrition [Internet]*. 2020 Aug 1 [cited 2021 Apr 18];59(5):1803.
23. Guttman Y, Nudel A, Kerem Z. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. *Frontiers in Genetics*. 2019 Mar 19;10.
24. Hung CC, Jen Tai J, Kao PJ, Lin MS, Liou HH. Association of polymorphisms in NR112 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses. *Pharmacogenomics [Internet]*. 2007 Sep 1 [cited 2023 Oct 19];8(9):1151–8.
25. Wang Q. ABCB1 Gene C3435T Polymorphism and Drug Resistance in Epilepsy: Evidence Based on 8604 Subjects. *Medical Science Monitor*. 2015;21:861–8.
26. Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Pharmacogenetics of Drug-Resistant Epilepsy (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Oct 28;22(21):11696.
27. Li Z, Cao W, Sun H, Wang X, Li S, Ran X, et al. Potential clinical and biochemical markers for the prediction of drug-resistant epilepsy: A literature review. *Neurobiology of Disease [Internet]*. 2022 Nov 1;174:105872.
28. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, Wolf D, Sprissler R, Salogiannis J, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013 May 3;54(7):1270–81.
29. Moseley BD, Dhamija R, Wirrell EC, Nickels KC. Historic, Clinical, and Prognostic Features of Epileptic Encephalopathies Caused by CDKL5 Mutations. *Pediatric Neurology*. 2012 Feb;46(2):101–5.
30. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Apr;25(2):381–407.
31. Voronkova KV, Pyleva OA, Petrukhin AS. [Efficacy of topiramate (topamax) in epileptic patients of different age]. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni SS Korsakova [Internet]*. 2006;106(6):34–7.
32. Szoeki CEI, Newton M, Wood JM, Goldstein D, Berkovic SF, O'Brien TJ, et al. Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review. *The Lancet Neurology [Internet]*. 2006 Feb 1 [cited 2020 Feb 28];5(2):189–96.