

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***A EVOLUÇÃO DA ABORDAGEM FARMACOLÓGICA
DA EPILEPSIA - FOCO NOS FÁRMACOS
ANTIÉPILEPTICOS DE 3ª GERAÇÃO***

Susana Alexandra Carapinha Sengo

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***A EVOLUÇÃO DA ABORDAGEM FARMACOLÓGICA
DA EPILEPSIA - FOCO NOS FÁRMACOS
ANTIÉPILEPTICOS DE 3ª GERAÇÃO***

Susana Alexandra Carapinha Sengo

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

A Evolução da Abordagem Farmacológica da Epilepsia - Foco nos Fármacos Antiepiléticos de 3ª Geração

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Susana Sengo

Copyright 2021 Susana Alexandra Carapinha Sengo

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Agradeço especial e primeiramente aos meus pais e ao meu irmão, que me apoiaram e incentivaram em todos os momentos a ingressar em mais uma nova etapa, que agora se transforma em conquista. Sem eles não teria sido possível.

Ao Jorge que sabe como é importante para mim ter chegado até aqui, e por isso sempre me puxou para cima nas alturas de menor motivação, sempre me acalmou nas de maior stress. Sei que ele fica orgulhoso de mim por ter conseguido.

À Guilhermina que talvez tenha sido a pessoa que realmente me passou o “bichinho” das ciências farmacêuticas, e que depois me recebeu para concluir a fase do estágio.

À Ana que foi uma das pessoas que me ajudou no estágio e na iniciação à farmácia comunitária, e que continua a dar-me apoio e incentivo todos os dias.

Aos meus sogros, aos amigos, aos colegas, a todas as pessoas que em algum momento me dirigiram palavras de incentivo.

Por fim à minha orientadora por toda a paciência, ajuda e disponibilidade que sempre demonstrou durante a elaboração desta monografia. Foi incansável.

Resumo

A epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais comuns em todo o mundo, afetando cerca de 50 milhões de pessoas de todas as idades. É caracterizada pela ocorrência frequente e imprevisível de crises, que são provocadas por uma atividade neuronal anormal excessiva no cérebro. As crises epiléticas, bem como os diferentes tipos de epilepsias são classificados de acordo com o estabelecido pela *International League Against Epilepsy* (ILAE), classificação essa que tem sido alvo de diversas atualizações ao longo das décadas. O tratamento ideal desta doença tem como objetivo o controlo completo das crises, reduzindo ao máximo os efeitos secundários dos fármacos antiepiléticos, bem como a resistência que o doente, em muitos casos, desenvolve à terapêutica. Desta forma, têm sido continuamente desenvolvidos novos fármacos antiepiléticos com mecanismos de ação diversos e inovadores.

A presente monografia baseia-se numa revisão bibliográfica que inclui aspetos relativos à definição, classificação e fisiopatologia da epilepsia, assim como as propriedades dos antiepiléticos mais recentes que constituem a 3ª geração, nomeadamente no que diz respeito a indicações terapêuticas, mecanismos de ação e principais interações medicamentosas. Por fim, são abordados também alguns fármacos que atualmente se encontram sob investigação clínica, com o intuito de desenvolver novas estratégias terapêuticas para o controlo e prevenção da epilepsia.

Palavras-chave: Crise Epilética, Epilepsia, Epileptogénese, Antiepilético 3ª Geração, Mecanismo de ação Antiepilético

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disorders worldwide, affecting approximately 50 million people of all ages. It is characterized by the frequent and unpredictable occurrence of seizures, which are caused by excessive abnormal neuronal activity in the brain. Epileptic seizures, as well as the different types of epilepsies, are classified according to what it is established by the International League Against Epilepsy (ILAE), a classification that has been the target of several updates over the decades. The ideal treatment for this disease is aimed at achieving the complete control of seizures, reducing as much as possible the side effects of antiepileptic drugs, as well as the resistance that the patient, in many cases, develops to therapy. Thus, new antiepileptic drugs with diverse and innovative mechanisms of action have been continuously developed.

This monograph is based on a literature review that includes aspects related to the definition, classification and pathophysiology of epilepsy, as well as the properties of the most recent antiepileptic drugs that constitute the 3rd generation, such as therapeutic indications, mechanisms of action and main drug interactions. Finally, some drugs that are currently under clinical investigation are also addressed, with the aim of developing new therapeutic strategies for the control and prevention of epilepsy.

Keywords: Epileptic Seizures, Epilepsy, Epileptogenesis, 3rd Generation Antiepileptic Drugs, Antiepileptic Drug's Mechanism of Action

Índice Geral

| | |
|--|------|
| Agradecimentos | i |
| Resumo | iii |
| Abstract | v |
| Índice de Figuras..... | viii |
| Índice de Quadros..... | ix |
| Abreviaturas, siglas e símbolos..... | x |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 2. Definição de Crise Epilética, Epilepsia e Síndrome Epilética..... | 2 |
| 3. Epidemiologia..... | 4 |
| 4. Classificação das Crises e da Epilepsia..... | 5 |
| 4.1. Classificação de Crises..... | 6 |
| 4.2. Classificação de Epilepsia e Síndromes Epiléticas..... | 10 |
| 5. Etiologia..... | 14 |
| 6. Fisiopatologia da Epilepsia..... | 17 |
| 7. Abordagem Terapêutica da Epilepsia..... | 21 |
| 8. Fármacos Antiepiléticos de 3ª Geração..... | 25 |
| 8.1. Lacosamida..... | 25 |
| 8.2. Acetato de Eslicarbazepina..... | 30 |
| 8.3. Rufinamida..... | 33 |
| 8.4. Brivaracetam | 35 |
| 8.5. Perampanel..... | 38 |
| 8.6. Vigabatrina..... | 40 |
| 8.7. Estiripentol..... | 44 |
| 8.8. Clobazam..... | 46 |
| 8.9. Canabidiol..... | 49 |
| 9. Fármacos em Estudo e Perspetivas Futuras..... | 54 |
| 10. Conclusão..... | 57 |
| Referências Bibliográficas..... | 59 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 4.1.1: Esquema expandido de Classificação Operacional do Tipo de Crises de 2017 | 7 |
| Figura 4.2.1: Quadro de classificação das epilepsias de 2017 | 11 |
| Figura 6.1: Modelo de Zona Epileptogénica..... | 17 |
| Figura 7.1: Estruturas químicas do (a) fenobarbital e (b) fenitoína | 21 |
| Figura 7.2: Diferentes gerações de fármacos antiepiléticos..... | 23 |
| Figura 8.1.1: Estrutura química da lacosamida (C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃)..... | 25 |
| Figura 8.1.2: Representação dos possíveis estados do canal de sódio dependente da voltagem | 26 |
| Figura 8.1.3: Mecanismo de ação da lacosamida na inativação lenta dos canais de sódio.... | 27 |
| Figura 8.1.4: Mecanismo de ação da lacosamida na inibição da CRMP-2 - proteína 2 mediadora da resposta à colapsina | 28 |
| Figura 8.2.1: Estrutura química do acetato de eslicarbazepina (C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃)..... | 30 |
| Figura 8.2.2: Estruturas químicas e metabolitos ativos da carbamazepina, oxcarbazepina e acetato de eslicarbazepina, respetivamente..... | 31 |
| Figura 8.3.1: Estrutura química da rufinamida (C ₁₀ H ₈ F ₂ N ₄ O)..... | 33 |
| Figura 8.4.1: Estrutura química do (a) brivaracetam (C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O ₂) e do (b) levetiracetam (C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂)..... | 35 |
| Figura 8.4.2: Mecanismos de ação propostos do brivaracetam e do levetiracetam | 36 |
| Figura 8.5.1: Estrutura química do perampanel (C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O)..... | 38 |
| Figura 8.5.2: Mecanismo de ação do perampanel | 39 |
| Figura 8.6.1: Estruturas moleculares do GABA – ácido gama-aminobutírico (em cima) e da vigabatrina (C ₆ H ₁₁ NO ₂) (em baixo)..... | 41 |
| Figura 8.6.2: Mecanismo de ação proposto para a vigabatrina | 42 |
| Figura 8.7.1: Estrutura química do estiripentol (C ₁₄ H ₁₈ O ₃)..... | 44 |
| Figura 8.8.1: Estrutura molecular do clobazam (C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂)..... | 47 |
| Figura 8.8.2: Locais de ligação do clobazam e de outras benzodiazepinas..... | 47 |
| Figura 8.9.1: Estrutura química do canabidiol (C ₂₁ H ₃₀ O ₂)..... | 50 |
| Figura 8.9.2: Múltiplo mecanismo de ação proposto do canabidiol na epilepsia..... | 52 |

Índice de Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 4.1.1: Sinais e sintomas característicos de algumas crises focais com início não motor | 8 |
| Quadro 4.1.2: Sinais e sintomas característicos de crises generalizadas | 9 |
| Quadro 9.1: Alguns dos fármacos que se encontram sob desenvolvimento clínico, respetivos mecanismos de ação e fases do estudo em que se encontram | 54 |

Abreviaturas, siglas e símbolos

2-AG – 2-araquidonoilglicerol

5-HT – 5-hidroxitriptamina

ACV – Alteração dos Campos Visuais

AEA – N-araquidonoil-etanolamida

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

CB1 – Recetor canabinoide tipo 1

CB2 – Recetor canabinoide tipo 2

CRMP-2 – Proteína 2 mediadora da resposta à colapsina

CYP – Citocromo P450

EEG – Eletroencefalograma

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

ENT1 – Transportador de nucleosídeo equilibrado

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GAD – Glutamato descarboxilase

GAT1 – Transportador do ácido γ -aminobutírico do tipo 1

GPR55 – Recetor 55 acoplado à proteína G

IGF1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

ILAE – *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra a Epilepsia)

mTOR – *Mammalian target of rapamycin* (alvo da rapamicina em mamíferos)

NMDA – N-metil-D-aspartato

NT – Neurotrofina

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

SV2A – Proteína 2A da vesícula sináptica

TGF- β – Fator de crescimento transformador β

TRPV1 – Potencial do recetor transitório dos canais vaniloide tipo 1

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

ZE – Zona Epileptogénica

1. Introdução

A epilepsia é um dos distúrbios do sistema nervoso conhecidos há mais tempo, existindo representações em papiros datados do ano 3000 a.C., altura em que lhe era atribuída uma natureza maléfica. Ao longo dos tempos cada povo tinha as suas crenças e atribuía as suas causas a esta doença: os Gregos apelidavam a epilepsia de “Doença Sagrada” pois acreditavam que era um Deus que possuía o homem privando-o dos seus sentidos; os Romanos designavam-na de “Mal Comicial” uma vez que os comícios eram suspensos sempre que algum participante sofria um ataque; para os Árabes havia o risco de as crianças concebidas ou nascidas durante a lua cheia serem epiléticas, apelidando estes doentes de “lunáticos” (Gross, 1992; Magiorkinis *et al*, 2010).

Hipócrates (400 a.C.), considerado o pai da medicina, e Galeno (175 d.C.) foram os primeiros pensadores da antiguidade a deduzirem que a epilepsia tinha origem não numa ocorrência divina mas sim em ocorrências anómalas localizadas no cérebro. Contudo, no período da Idade Média, mais precisamente entre os séculos XV e XVI, a Santa Inquisição perseguia os hereges, incluindo os loucos e os portadores de epilepsia, muitos deles condenados à fogueira neste período (Magiorkinis *et al*, 2010).

Ao longo do século XVIII deu-se uma revolução em grande parte das áreas científicas, com novas descobertas e avanços significativos, embora tenha sido apenas no século XIX, fruto de estudos na área da neurofisiologia, que a epilepsia passa a ser encarada pela comunidade científica como uma doença do foro mental. Um dos principais estudiosos deste século foi Hughlings Jackson, que desenvolveu estudos sobre o cérebro tendo proposto um novo modelo anatómico e fisiológico para a organização, hierarquia e localização das funções cerebrais (Gross, 1992).

No século XX diversos estudos na área das ciências neurofisiológicas prosseguiram, tornando-se cada vez mais claro e consensual entre a comunidade científica de que a epilepsia tinha origem cerebral. Com a descoberta dos neurónios e das suas especificidades, a epilepsia passou a ser mais compreendida, tendo surgido várias definições para esta condição (Magiorkinis *et al*, 2010).

2. Definição de Crise Epilética, Epilepsia e Síndrome Epilética

Uma crise epilética é definida conceitualmente como "*uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos a uma atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona no cérebro*" (Fisher *et al*, 2005; Pressler *et al*, 2021). Esses sinais ou sintomas incluem fenómenos anormais súbitos e transitórios, como alterações da consciência, ou eventos motores, sensitivos/sensoriais, autonómicos ou psíquicos involuntários percebidos pelo doente ou por um observador (Thurman *et al*, 2011). A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas recorrentes. Tradicionalmente, epilepsia é definida pela ocorrência de duas crises epiléticas espontâneas (i.e. não provocadas) ou reflexas, separadas por mais de 24 horas (Thurman *et al*, 2011).

Em 2005 a ILAE - *International League Against Epilepsy* - propôs uma definição conceitual (científica) de epilepsia como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição persistente do cérebro para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição. Segundo essa proposição, a definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética desde que seja demonstrada uma condição que predisponha o cérebro a gerar novas crises, como uma anormalidade eletroencefalográfica ou uma lesão cerebral às quais a ocorrência da crise possa ser atribuída (Fisher *et al*, 2005).

Posteriormente, em 2014, foi sugerida pela ILAE uma definição operacional (prática) de epilepsia como uma doença do cérebro caracterizada por uma das seguintes condições:

- 1) Pelo menos duas crises não provocadas (ou duas crises reflexas) ocorrendo num intervalo superior a 24 horas;
- 2) Uma crise não provocada (ou uma crise reflexa) e probabilidade de ocorrência de uma nova crise estimada em pelo menos 60%;
- 3) Diagnóstico de uma síndrome epilética (Fisher *et al*, 2014).

Esta definição tem por base os seguintes critérios:

- A epilepsia em 2014 passou a ser vista como uma doença, ao invés da tradicional definição de distúrbio cerebral funcional, o que implica que há uma desestruturação duradoura da normal função cerebral (Fisher *et al*, 2014).
- Uma crise é denominada reflexa quando ocorre após um estímulo externo, que pode ser simples (luzes a piscar) ou elaborado (música), ou após uma atividade do indivíduo

que pode também ser simples (um movimento), elaborada (ler, jogar xadrez) ou ambas (ler em voz alta) (Blume *et al*, 2001).

- Um risco de recorrência de 60% após a primeira crise teria o mesmo significado que a definição tradicionalmente utilizada para iniciar o tratamento da epilepsia, ou seja, a ocorrência de duas crises não provocadas. Um estudo importante sobre o risco de recorrência de crises epiléticas não provocadas foi feito por Hauser *et al* (1998), em que se preconizou, a critério médico, o início do tratamento após a segunda crise. Em 2014, o grupo de trabalho da ILAE concluiu que, se após a primeira crise o médico inferir que há risco de recorrência de aproximadamente 60%, a condição deverá ser definida como epilepsia. A demonstração de uma lesão estrutural definida e/ou a presença de uma alteração eletroencefalográfica indubitável aquando da primeira crise representam elementos que poderão incitar o médico a postular o início do tratamento (Fisher *et al*, 2014).

Uma síndrome epilética é definida como um distúrbio epilético caracterizado por um conjunto de sinais e sintomas que habitualmente ocorrem juntos. Os sinais e sintomas podem ser clínicos (por exemplo, história, tipos de crises, modos de ocorrência das crises e achados neurológicos e psicológicos) ou alterações detetadas por exames complementares de diagnóstico (eletroencefalograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética do encéfalo) (Commission, 1989).

3. Epidemiologia

A epilepsia é uma doença crónica do cérebro, não transmissível, que afeta pessoas de todas as idades. Cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de epilepsia, o que a torna uma das doenças neurológicas mais comuns a nível mundial (World Health Organization, 2021). A proporção estimada da população geral com epilepsia ativa, num determinado momento, está entre 4 e 10 em cada 1000 pessoas, sendo a cada ano diagnosticadas com esta doença cerca de 5 milhões de pessoas em todo o mundo. Nos países mais ricos estima-se que todos os anos haja 49 novos doentes com epilepsia em cada 100.000 pessoas, sendo que nos países pobres este número triplica, podendo chegar a 139 em cada 100.000 pessoas (Beghi, 2020). Tal facto deve-se provavelmente ao aumento do risco de doenças endémicas, como a malária ou a neurocisticercose; a uma maior incidência de lesões causadas por acidentes rodoviários; lesões relacionadas com o parto; e variações na infraestrutura médica, tal como a disponibilidade de programas preventivos de saúde e cuidados acessíveis. Estima-se que até 70% das pessoas que vivem com epilepsia poderiam viver sem crises se devidamente diagnosticadas e tratadas. O risco de morte prematura em pessoas com epilepsia é até três vezes superior do que na população em geral (World Health Organization, 2021).

As crises convulsivas são mais comuns do que geralmente se pensa, na medida em que se estima que quase 10% da população terá pelo menos uma crise durante a vida. No geral, crises focais com perturbação da consciência são o tipo de crise mais comum em todas as faixas etárias, enquanto as generalizadas são mais comuns em crianças (Beghi, 2020). A incidência de crises tónico-clónicas generalizadas é alta na faixa etária de 1 ano (15 em 100.000 pessoas), diminui até à idade entre 10 e 14 anos (10 em 100.000 pessoas), e permanece nessa taxa até que aumenta novamente aos 65 anos. A incidência de crises de ausência é de 11 em 100.000 pessoas com 1 a 10 anos de idade. As crises mioclónicas são comuns durante o primeiro ano de vida, mas diminuem depois disso (Nelson *et al*, 2004).

4. Classificação das Crises e da Epilepsia

A classificação das crises epiléticas e da epilepsia foi evoluindo ao longo dos anos. Antes da primeira classificação moderna de crises por Gastaut em 1969 (Gastaut, 1969; Gastaut, 1970), as crises epiléticas e os diferentes tipos de epilepsia não eram reconhecidos de forma distinta.

Em 1969 estabeleceu-se uma classificação internacional clínica e eletroencefalográfica das crises epiléticas. Esta classificação publicada por Gastaut em nome da ILAE foi resultado de um consenso entre especialistas. Concentrou-se em distinguir crises com início focal daquelas com início generalizado. Esse conceito permaneceu fundamental para a atual avaliação de crises. A classificação multidimensional de epilepsias de Gastaut incluiu sete critérios que se basearam em manifestações clínicas e eletroencefalográficas, eletroencefalograma (EEG) interictal, idade de início, fenómenos neuropsiquiátricos, respostas ao tratamento, causa e fisiopatologia conhecida ou hipotética (Gastaut, 1965; Gastaut, 1969).

Em 1981 a ILAE manteve a dicotomia parcial *versus* generalizada, mas abandonou os outros elementos propostos no esquema anterior, como seja por exemplo a classificação com base na causa subjacente que foi considerada como sendo demasiado especulativa na época, pois não era sustentada por um entendimento fisiopatológico sólido. As crises parciais foram subdivididas em três grupos: as crises associadas a distúrbios de *consciência* (crises parciais complexas), as crises sem disfunção cognitiva (crises parciais simples) e as crises que evoluíam para crises secundariamente generalizadas (Commission, 1981).

Mais tarde, em 1985, surge uma nova classificação da epilepsia, também pela ILEA, como um sistema que dividia as epilepsias em idiopáticas ou sintomáticas. O termo idiopático deriva do grego *idios*, que significa “auto”, “próprio” e “pessoal”. Epilepsias e síndromes idiopáticas foram descritas como distúrbios “não precedidos ou ocasionados por outro”. Nesses distúrbios, nenhuma causa subjacente estaria presente além de uma possível predisposição hereditária (ILEA, 1985).

Em 1989 foi apresentada pela ILAE uma proposta de revisão da classificação de epilepsias e síndromes epiléticas, em que foi enfatizado o conceito de síndrome da epilepsia, definida por um conjunto de sinais e sintomas que ocorriam juntos (Commission, 1989). Esta classificação baseava-se na dupla dicotomia do tipo e causa das crises: as crises podiam ser

classificadas em generalizadas ou localizadas, e as causas podiam ser divididas em idiopáticas, sintomáticas ou criptogénicas, sendo estas últimas consideradas “presumivelmente sintomáticas”, mas de causa desconhecida. Uma lista de síndromes epiléticas foi estabelecida e, embora outras síndromes tenham sido posteriormente identificadas, esta ainda se assume como fundamental para o diagnóstico e tratamento da epilepsia hoje em dia (Korff *et al*, 2013).

Em 2010 a proposta da ILAE atualizou conceitos e terminologia para tipos e causas de crises, organizando assim as epilepsias. Foi sugerida uma abordagem menos dogmática da classificação enfatizando uma organização multidimensional, de forma que as epilepsias pudessem ser organizadas de maneira flexível de acordo com a dimensão de interesse (Berg *et al*, 2010).

Em 2017 é apresentada uma revisão da classificação operacional das crises epiléticas, com o objetivo de reconhecer que alguns tipos de crises podem ter um início tanto focal como generalizado, permitindo uma classificação quando não se conhece o seu início, e de incluir alguns tipos de crises que faltavam e adotar nomes mais claros. Esta classificação é operacional (prática) e baseia-se na Classificação de 1981, expandida em 2010 (Fisher *et al*, 2017).

4.1. Classificação de Crises

Em 1981 a ILAE, tendo por base os avanços da tecnologia na época, nomeadamente a gravação de vídeo com registo simultâneo de EEG, publicou um sistema de classificação de crises que foi atualizado e otimizado dando origem à atual classificação de 2017 (Figura 4.1.1). Assim, as crises epiléticas são divididas em crises focais (primeiramente designadas de “parciais”), quando a sua origem é limitada apenas a um hemisfério cerebral, e em crises generalizadas, quando envolvem ambos os hemisférios do cérebro. As crises focais podem ser classificadas em crises focais sem perturbação da consciência (antiga designação de “simples”) ou com perturbação da consciência (antiga designação de “complexas”). Relativamente às crises generalizadas, estas podem ter início motor ou início não-motor (Commission, 1981; Fisher *et al*, 2017).

As crises focais, com início limitado apenas a um hemisfério cerebral, foram subdivididas em focais sem perturbação da consciência e focais com perturbação da consciência consoante o nível de consciência. No contexto desta classificação, *consciência* refere-se ao grau de *percepção e/ou capacidade de resposta* do doente a estímulos aplicados externamente. A *percepção* refere-se, tal como o nome indica, ao facto de o doente ter noção dos eventos ocorridos durante o período de crise e à capacidade de os recordar posteriormente. A *capacidade de resposta* refere-se à capacidade de o doente executar comandos simples ou movimentos voluntários. Uma pessoa consciente e sem capacidade de resposta ou de reação pode recordar os eventos que ocorreram durante uma crise e a sua incapacidade de responder através de movimento ou de linguagem (Commission, 1981).

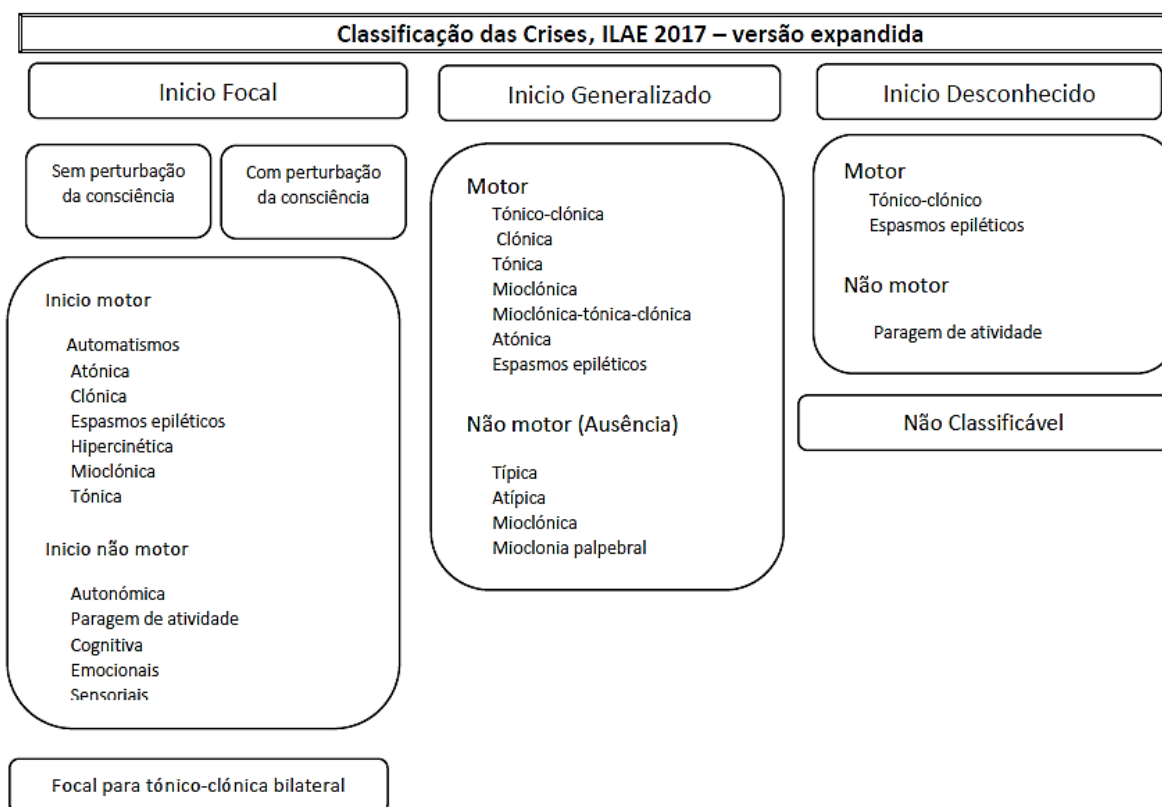


Figura 4.1.1: Esquema expandido de Classificação Operacional do Tipo de Crises de 2017 (Adaptado de Fisher *et al*, 2017)

Dentro desta divisão, as crises focais subdividem-se nas que têm, desde o seu início, sinais e sintomas motores e não motores, predominando os sinais motores sobre os não motores sempre que ambos se manifestem. As crises com sinais motores incluem crises com

automatismos, atónica, clónica, espasmos epiléticos, hipercinética, mioclónica, e tónica, sendo que nestas crises qualquer parte do corpo pode estar envolvida, dependendo do local de origem da crise. As crises com sinais não-motores incluem crises autonómicas, paragem de atividade, cognitivas, emocionais e sensoriais (Fisher *et al*, 2017).

Os automatismos estão descritos, segundo o Dictionary of Epilepsy, como “atividade motora involuntária adaptada, mais ou menos coordenada, que ocorra durante o estado de turvação da consciência durante ou após uma crise epilética, geralmente seguida de amnésia sobre o evento”. O automatismo pode manifestar-se simplesmente como sendo a continuação de uma atividade que o doente estava a praticar quando a crise ocorre, ou, pelo contrário, uma nova atividade desenvolvida em associação com a perturbação da consciência. Quanto à sintomatologia, foram identificados automatismos alimentares (mastigação, deglutição), automatismos de mímica, exprimindo o estado emocional do doente durante a crise (geralmente de medo), automatismos gestuais, básicos ou elaborados e automatismos verbais (Commission 1981).

As crises que não envolvem início motor são descritas sucintamente no quadro seguinte:

Quadro 4.1.1. Sinais e sintomas característicos de algumas crises focais com início não motor (Commission, 1989; Fisher *et al*, 2017).

| Tipo de Crise | Sinais e sintomas |
|----------------------|--|
| Autonómica | Vómitos, palidez, sudorese, piloereção, dilatação da pupila, contração dos músculos do estômago ou intestinos, incontinência |
| Cognitiva | Sintomas dismnésicos (<i>flashback</i> ou <i>dejá vu</i>); Ilusões sob a forma de perceções distorcidas, ou ilusões polióticas; Alucinações |
| Sensorial | Sensação de agulhas ou dormência; Sensações auditivas básicas ou complexas (música); Sensações visuais básicas (luzes a piscar) ou complexas (pessoas e cenas); Sensações olfativas ou gustativas |

As crises focais com progressão para tónico-clónicas bilaterais são um tipo especial de crises, refletem um padrão de propagação da crise e não um tipo de crise unitária, mas é uma apresentação tão comum e importante que a sua categorização separada manteve-se desde

1981, altura em que se designavam de “crises parciais que evoluem para crises generalizadas” (Fisher *et al*, 2017).

As crises generalizadas são aquelas em que as primeiras alterações clínicas indicam envolvimento inicial de ambos os hemisférios cerebrais. A consciência pode ser afetada e essa deficiência pode ser a manifestação inicial da crise. As manifestações motoras são bilaterais. Os padrões eletroencefalográficos ictais são inicialmente bilaterais e, presumivelmente, refletem a descarga neuronal que é generalizada nos dois hemisférios. Estas crises podem ser crises motoras: tónico-clónica, clónica, tónica, mioclónica, mioclónica-tónica-clónica, atónica, e espasmos epiléticos; e crises não-motoras ou de ausência: típica, atípica, mioclónica e mioclonia palpebral (Quadro 4.1.2) (Commission, 1981; Fisher *et al*, 2017).

Quadro 4.1.2. Sinais e sintomas característicos de crises generalizadas (Commission, 1989; Fisher *et al*, 2017).

| Tipo de Crise | Sinais e sintomas |
|----------------------------------|---|
| Tónica | Contração muscular rígida e violenta, que fixa os membros numa posição tensa, o doente cai no chão e morde a língua |
| Clónica | Podem ocorrer rajadas de respiração entre os movimentos, o doente permanece cianótico e espuma a saliva pela boca |
| Tónico-clónica | Crise inicia com estágio tónico, passando de seguida ao estágio clónico |
| Mioclónica | Ocorrência de espasmos, que podem ser generalizados ou limitados à face e ao tronco |
| Mioclónica-tónica-clónica | Crise inicia com estágio mioclónico, passando de seguida ao estágio tónico, e termina com estágio clónico |
| Atónica | Diminuição repentina do tónus muscular, que pode originar queda da cabeça, ou mesmo a queda no chão |
| Ausência | Interrupção das atividades em curso, olhar vazio; Movimentos clónicos nas pálpebras ou canto da boca; |

As crises de início desconhecido podem ser referidas como “não classificáveis” ou com características adicionais incluindo motora, não motora, tónico-clónica, espasmos epiléticos e paragem de atividade. Uma crise de início desconhecido pode ser posteriormente classificada como focal ou generalizada, mantendo-se aplicáveis os comportamentos previamente

associados. Neste sentido, as crises de “início desconhecido” poderão ser consideradas como uma “sala de espera” - não uma característica da crise (Fisher *et al*, 2017).

4.2. Classificação de Epilepsia e Síndromes Epiléticas

No que respeita à classificação das Epilepsias da ILAE, em 1989 esta dependia de duas distinções: da localização da lesão (focal ou generalizada), e da causa (conhecida ou suspeita: idiopática, sintomática ou criptogénica). A epilepsia focal era causada por uma disfunção focal, enquanto a epilepsia generalizada era causada por uma disfunção que afetava todo o córtex.

As epilepsias idiopáticas geralmente eram hereditárias e presumia-se que resultassem de anormalidades ao nível da neurotransmissão sem disfunções estruturais associadas. Essas epilepsias foram denominadas idiopáticas porque a causa era desconhecida. As epilepsias idiopáticas generalizadas eram caracterizadas por crises generalizadas e descargas epileptiformes EEG interictais generalizadas. As epilepsias idiopáticas localizadas consistiam em apenas algumas síndromes bem descritas, caracterizadas por crises focais na infância que se resolviam na idade adulta (Shneker *et al*, 2003).

A epilepsia sintomática resultava de doença estrutural conhecida ou causa conhecida, ou seja, a epilepsia era um sintoma da doença. O distúrbio estrutural, por exemplo, malformação, tumor e trauma, geralmente era aparente na neuroimagem. As causas conhecidas podiam resultar em distúrbios estruturais visíveis ou efeitos cerebrais menos visíveis (Shneker *et al*, 2003).

Presumia-se que a epilepsia criptogénica tivesse uma base estrutural, mas não havia distúrbio estrutural demonstrável e a causa era desconhecida. Em alguns casos, um distúrbio cerebral estrutural era aparente devido à presença de sinais neurológicos, como atraso mental ou hemiparesia. A epilepsia criptogénica definia-se, então, como uma epilepsia sintomática na qual o distúrbio simplesmente não era demonstrado com ferramentas de diagnóstico disponíveis na altura (Shneker *et al*, 2003).

Atualmente, a classificação da Epilepsia no sistema ILAE de 2017 tem multiníveis e, quando possível, deve tentar estabelecer-se o diagnóstico nos três níveis, determinando a etiologia da respetiva epilepsia (Figura 4.2.1):

- O primeiro nível da classificação atual é o Tipo de Crise de acordo com a nova nomenclatura referida anteriormente. Em alguns casos, a classificação com base apenas no Tipo de Crise pode ser o nível máximo do diagnóstico, uma vez que pode não haver acesso a EEG, vídeo e estudos de imagem;
- O segundo nível é o Tipo de Epilepsia e pressupõe que um doente tenha um diagnóstico de epilepsia de acordo com a definição de 2014, já acima descrita;
- O terceiro nível é o diagnóstico da Síndrome Epilética. Uma síndrome epilética refere-se a um conjunto de características que tendem a ocorrer em associação e que englobam o tipo de crises, o EEG e as alterações imagiológicas. Algumas síndromes são dependentes da idade de início e remissão (quando aplicável), outras têm em comum o tipo de precipitantes de crises, a variação diurna ou mesmo o prognóstico.

A etiologia foi subdividida em seis subgrupos, que serão abordados mais à frente, estabelecidos de acordo com as potenciais consequências terapêuticas de cada um (Scheffer *et al*, 2017).

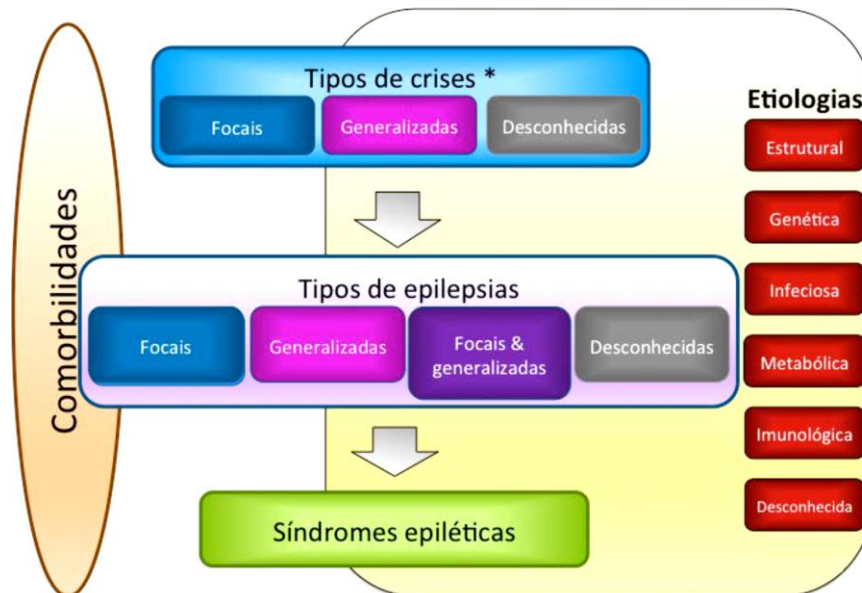


Figura 4.2.1: Quadro de classificação das epilepsias de 2017 (Adaptado de Scheffer *et al*, 2017)

Assim, foram acrescentadas em 2017 duas novas categorias no tipo de epilepsia. A definição de epilepsias focal ou generalizada mantém-se, e o novo grupo de “epilepsia focal e generalizada em conjunto” foi criado a pensar nos doentes que têm tanto crises

generalizadas como focais. O EEG interictal pode mostrar descargas de ponta-onda generalizada e descargas epileptiformes focais. O termo “desconhecida” é usado quando não é possível determinar se se trata de uma epilepsia focal ou generalizada, por não haver dados clínicos suficientes. Isto pode ocorrer por várias razões: pode não haver acesso a EEG, ou os estudos EEG podem não ser esclarecedores, por exemplo, se forem normais. Se o tipo de crise(s) é desconhecido, então o tipo de epilepsia será desconhecida pelas mesmas razões (Scheffer *et al*, 2017).

Quanto às causas da epilepsia, estas podiam ser “idiopáticas”, tendo atualmente este termo sido um pouco abandonado e substituído por “genéticas”. A intenção de remover o termo “idiopático” da nomenclatura da Classificação de Epilepsia deve-se ao facto de significar “sem etiologia suspeita ou conhecida, para lá de uma possível predisposição hereditária”. O termo grego “idios” refere-se ao eu, próprio e pessoal, e por isso reflete a etiologia genética sem explicitamente o dizer. Neste grupo incluem-se quatro síndromes epiléticas: epilepsia de ausências da infância, epilepsia de ausências juvenil, epilepsia mioclónica juvenil e epilepsia somente com crises tónico-clónicas generalizadas (Scheffer *et al*, 2017).

A epilepsia de ausência da infância afeta mais meninas do que meninos neurologicamente normais e é tipicamente autolimitada. O início é geralmente entre os 4 e 10 anos de idade, com remissão normalmente na adolescência. Os doentes apresentam crises de ausência e, ocasionalmente, crises tónico-clónicas generalizadas (Pack, 2019).

A epilepsia de ausência juvenil tem início na adolescência e no início da idade adulta, com pico de início entre os 10 e 13 anos de idade, sendo igualmente afetados jovens de ambos os sexos. As crises de ausência ocorrem com menos frequência do que na epilepsia de ausência da infância. As crises tónico-clónicas generalizadas ocorrem no início do episódio, e as crises mioclónicas, embora raras, também podem ocorrer. Ao contrário da epilepsia de ausência da infância, esta síndrome não é autolimitada (Pack, 2019).

A epilepsia mioclónica juvenil é uma das síndromes epiléticas mais comuns. O início pode dar-se antes dos 10 anos até meados dos 20 ou inclusivamente até mais tarde em alguns casos. A epilepsia mioclónica juvenil ocorre mais frequentemente em mulheres. Todos os doentes apresentam crises mioclónicas e comumente apresentam crises tónico-clónicas generalizadas. As crises de ausência raramente ocorrem. A maioria dos doentes não

apresenta remissão espontânea e requer tratamento vitalício com medicação antiepilética (Pack, 2019).

A epilepsia somente com crises tónico-clónicas generalizadas é caracterizada pela apresentação de crises tónico-clónicas generalizadas numa determinada faixa etária da infância até meio da idade adulta, com início máximo na segunda década de vida. Semelhante à epilepsia de ausência juvenil e à epilepsia mioclónica juvenil, a epilepsia somente com crises tónico-clónicas generalizadas não é autolimitada, sendo necessário tratamento crónico com fármacos antiepiléticos (Pack, 2019).

De entre outras síndromes bem conhecidas e caracterizadas, destaca-se a síndrome de West, que é uma encefalopatia epilética relacionada especificamente com crianças com menos de 1 ano de idade, resultante de múltiplas causas. É caracterizada por um tipo específico de crise epilética, denominada “espasmos epiléticos”, e anormalidades grosseiras no eletroencefalograma (o chamado padrão hipsarrítmico ou hipsarritmia). O desenvolvimento psicomotor é invariavelmente prejudicado. Cerca de 60% das crianças desenvolvem outros tipos de crises, evoluindo para síndrome de Lennox-Gastaut (Riikonen, 2005).

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma síndrome da infância caracterizada pela tríade: crises epiléticas polimorfas intratáveis (em geral, tónicas, atónicas ou de ausência atípica), anormalidades cognitivas e comportamentais e EEG com paroxismos de atividade rápida. Manifesta-se antes dos 11 anos de idade, e as crises geralmente resultam em quedas. Tal como a síndrome de West, a de Lennox-Gastaut também apresenta uma vasta lista de possíveis etiologias. Cerca de 80% a 90% dos doentes continuam a apresentar crises epiléticas na vida adulta (Zupanc, 2009).

5. Etiologia

Foram estabelecidos vários grupos etiológicos tendo em vista as implicações no tratamento da epilepsia, os quais devem ser tidos em conta pelo médico desde o momento em que o doente se apresenta com uma primeira crise epilética. Habitualmente, a primeira investigação envolve a neuroimagem, o que permite ao médico determinar se existe uma etiologia estrutural para a epilepsia naquele doente. Os outros 5 grupos etiológicos são: genética, infecciosa, metabólica e imunológica, bem como um grupo de etiologia desconhecida. É possível que o mesmo doente tenha epilepsia classificada em mais do que uma categoria etiológica, pelo que estas não são hierárquicas e a importância dada ao grupo etiológico de um doente depende das circunstâncias (Scheffer *et al*, 2017).

Relativamente a uma etiologia estrutural, do ponto de vista conceptual, significa que existe uma nítida lesão estrutural que apresenta uma probabilidade significativamente elevada de ser associada a epilepsia (Berg *et al*, 2010). Isto é, uma etiologia estrutural refere-se a uma anomalia visível na neuroimagem estrutural em que a avaliação eletroclínica e os achados da imagiologia levam a inferir que a alteração na imagem é a provável causa das crises do doente (Gaillard *et al*, 2009). As etiologias estruturais podem ser adquiridas como, por exemplo, o acidente vascular cerebral (AVC), traumatismo e infeção; ou genéticas como em muitas malformações do desenvolvimento cortical, em que apesar de haver uma base genética para estas malformações, é o correlato estrutural que determina a existência da epilepsia. Sempre que a etiologia estrutural tem uma base genética bem definida, como o complexo esclerose tuberosa que é causado por mutações nos genes TSC1 e TSC2 que codificam a hamartina e tuberina, respetivamente, podem usar-se os dois termos etiológicos, estrutural e genética. São exemplos de causas estruturais adquiridas a encefalopatia hipóxico-isquémica, os traumatismos, as infeções e o AVC (Guerrini *et al*, 2014).

Trata-se de uma etiologia genética quando a epilepsia é o resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida, e as crises são o principal sintoma da doença. As epilepsias com etiologia genética são bastante diferentes e, na maioria dos casos, os genes implicados não são ainda conhecidos. A inferência de uma etiologia genética pode basear-se apenas numa história familiar sugestiva de hereditariedade autossómica dominante, como por exemplo na síndrome de epilepsia neonatal benigna familiar, em que muitas famílias têm mutações de um dos genes dos canais de potássio, KCNQ2 ou KCNQ3 (Grinton *et al*, 2015).

Por outro lado, uma etiologia genética pode ser proposta através de investigação clínica em populações com a mesma síndrome, como por exemplo a epilepsia de ausência da infância e a epilepsia mioclónica juvenil (Lennox, 1947; Lennox, 1951). Por último, pode ser identificada uma base molecular que interfere na função de um ou vários genes com efeitos importantes, existindo cada vez mais doentes com alterações genéticas conhecidas que causam tanto epilepsias graves como ligeiras. A genética molecular permitiu a identificação de mutações num grande número de genes que são causadoras de epilepsias em 30-50% das crianças com encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento graves (McTague *et al*, 2016). Uma vez que têm sido identificadas mutações *de novo* em vários tipos de epilepsia, é de salientar que “genético” não é sinónimo de “herdado”, pois nestes casos o doente tem uma mutação que surgiu nele, tornando pouco provável a existência de história familiar de crises. No entanto, este doente pode ter agora uma epilepsia hereditária, ou seja, se o indivíduo tiver uma mutação *de novo*, a sua descendência terá um risco de 50% de herdar a mutação. A etiologia genética não exclui uma contribuição ambiental, por exemplo, muitos indivíduos com epilepsia são mais suscetíveis a ter crises com a privação de sono, tensão e outras doenças (Scheffer *et al*, 2017).

A epilepsia tem etiologia infecciosa quando resulta diretamente de uma infeção conhecida, em que as crises são um sintoma nuclear da doença, como são exemplo a tuberculose, o vírus da imunodeficiência humana (VIH), a malária cerebral, toxoplasmose cerebral e infeções congénitas como a do vírus Zika e citomegalovírus. Uma etiologia infecciosa refere-se a um doente com epilepsia e não a um doente que tem crises sintomáticas agudas na fase aguda de uma infeção como meningite ou encefalite. A etiologia infecciosa pode também referir-se a uma epilepsia que surge após uma infeção, como é o caso da encefalite vírica, causadora de crises após a fase aguda da infeção (Scheffer *et al*, 2017; Vezzani *et al*, 2016).

O conceito de epilepsia metabólica refere-se ao resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido, em que as crises são o sintoma principal. Esta é uma área em expansão de que tem resultado um conhecimento cada vez maior do respetivo espetro fenotípico. As causas metabólicas referem-se a defeitos metabólicos bem definidos, que em muitos casos terão origem em defeitos genéticos. Resultam em manifestações clínicas ou alterações bioquímicas por todo o corpo, como a porfiria, a uremia, as aminoacidopatias ou as crises piridoxino-dependentes. É provável que a maioria das

epilepsias metabólicas venha a ter uma base genética, mas algumas poderão ser adquiridas, tais como a deficiência de folato cerebral. A identificação de causas metabólicas específicas para a epilepsia é extremamente importante devido às implicações no tratamento e à potencial prevenção de défice intelectual (Scheffer *et al*, 2017).

O conceito de epilepsia imunológica relaciona-se diretamente com uma perturbação imunológica em que as crises são o sintoma principal. Pode considerar-se uma etiologia imunológica quando existe evidência de inflamação do sistema nervoso central (SNC) imunologicamente mediada (Vezzani *et al*, 2016). O diagnóstico destas encefalites autoimunes é cada vez mais frequente, particularmente por haver maior acesso a testes de anticorpos. Exemplos incluem as encefalites antirreceptor NMDA (N-metil-D-aspartato) e anti-LGI155. Com a emergência destas entidades, este subgrupo etiológico merece uma categoria específica, particularmente atendendo às implicações no tratamento, com imunoterapias dirigidas (Lancaster *et al*, 2012).

Porém, existem ainda muitos doentes com epilepsia cuja causa permanece desconhecida, não sendo por isso possível fazer um diagnóstico específico, para além da semiologia eletroclínica básica, como seja a epilepsia do lobo frontal. A determinação da etiologia depende da extensão da avaliação possível em cada doente. Isto difere nos vários níveis de cuidados de saúde e em diferentes países (Scheffer *et al*, 2017).

6. Fisiopatologia da Epilepsia

A epilepsia manifesta-se sob a forma de crises intermitentes durante as quais a atividade do cérebro se encontra temporariamente comprometida. A atividade de certas redes neuronais, que são sistemas complexos em que vários tipos de neurónios se encontram ligados por conexões sinápticas, sofre alterações paroxísticas resultando num processo patofisiológico denominado de epileptogénese. A expressão clínica dessas alterações é reveladora da Zona Epileptogénica (ZE). Em 1993, Lüders *et al* definiu a ZE como "a área do córtex que é necessária e suficiente para iniciar as crises epiléticas e cuja remoção (ou desconexão) é necessária para a cessação completa das crises epiléticas" (Lüders *et al*, 2006). O conceito ZE de Lüders *et al* torna-se significativo apenas quando visto no contexto da definição de 5 zonas corticais (Figura 6.1):

1. Zona Irritativa - corresponde às descargas paroxísticas interictais;
2. Zona de Início Ictal - área do córtex na qual as crises epiléticas têm início;
3. Zona Sintomatogénica - área do córtex que, quando ativa, produz os sinais ou sintomas ictais iniciais;
4. Zona Lesional - lesão macroscópica que causa ataques epiléticos devido a hiperexcitabilidade secundária ou porque a própria lesão é epileptogénica;
5. Zona de Déficit Funcional - área do córtex que não funciona normalmente no período interictal.

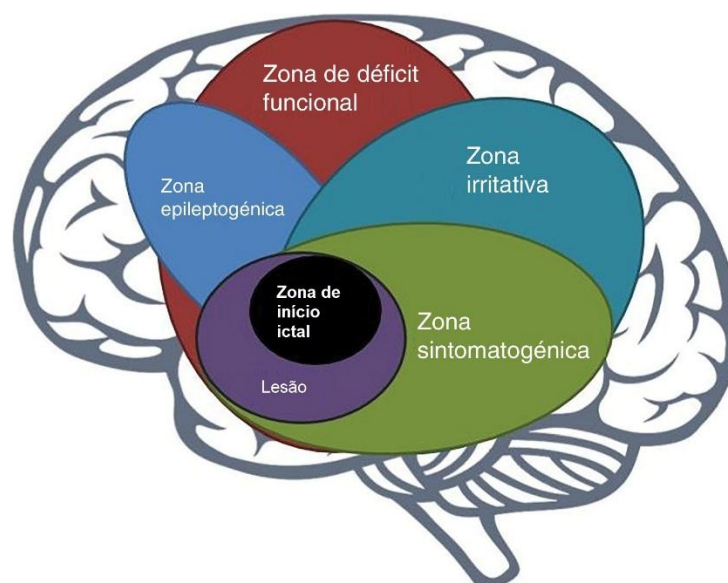


Figura 6.1: Modelo de Zona Epileptogénica. (Adaptado de San-Juan *et al*, 2020.)

Os limites da ZE não podem ser definidos diretamente com qualquer instrumento de avaliação e o seu conceito é teórico (Jehi, 2018). As primeiras sensações subjetivas referidas pelo doente no início de uma crise (sintomas) ou as primeiras manifestações objetivas (sinais) poderão assumir valor preditivo para a localização da ZE e são muito úteis, particularmente na avaliação de candidatos a cirurgia (Bartolomei *et al*, 2008).

Podem considerar-se na epileptogénese 3 estágios distintos: lesão inicial ou evento precipitante, período latente sem atividade convulsiva e epilepsia crónica com atividade convulsiva recorrente. Existem alterações que resultam no fenómeno epileptogénico que podem ser agudas (horas a semanas), incluindo neurodegeneração e ativação de vias inflamatórias, e crónicas (semanas a meses), abrangendo neurogénese, reorganização do circuito neuronal e gliose (Łukawski *et al*, 2018).

A morte celular neuronal, ou neurodegeneração, tem sido apontada como um fator que leva ao desenvolvimento do distúrbio epilético, uma vez que a sua consequência é a proliferação de células aberrantes (Łukawski *et al*, 2018). Alguns estudos apoiam a ideia de que a epileptogénese desencadeia eventos apoptóticos e que uma fração substancial de células recém-geradas migram para a camada de células granulares e desenvolvem características morfológicas e eletrofisiológicas de células granulares dentadas maduras (Ramirez *et al*, 2006). A proliferação aberrante de células recém-geradas após convulsões agudas promove, assim, o desenvolvimento de circuitos aberrantes, o que provavelmente contribui para a evolução da lesão induzida por convulsão inicial para uma epilepsia crónica (Kuruba *et al*, 2009).

Também a mobilização de células-tronco neuronais endógenas com o intuito de substituir neurónios pode, por um lado, reduzir os efeitos negativos de doenças neurodegenerativas crónicas, como a epilepsia, mas por outro, este tipo de neurogénese pode ser prejudicial e promover a progressão das crises. Embora as convulsões agudas levem a um aumento da proliferação de novas células, a neurogénese no hipocampo é reduzida nos estágios crónicos da epilepsia (Danzer, 2016). As crises recorrentes espontâneas ocorrem antes de os neurónios recém-gerados serem integrados nas vias neuronais do hipocampo, originando uma maturação aberrante de neurónios que pode desempenhar um papel no desenvolvimento de crises epiléticas crónicas (Cho *et al*, 2015).

Embora o papel dos astrócitos na epileptogénese ainda seja pouco compreendido, é certo que os astrócitos disfuncionais têm influência no desenvolvimento da epilepsia. A gliose

dos astrócitos ocorre nos estágios crônicos da epilepsia no cérebro maduro. O papel dos astrócitos e a sua presença aumentada na epilepsia ainda é controverso: os astrócitos podem libertar substâncias pró-excitatórias, como o glutamato, assim como moléculas inibidoras, como a adenosina (Jabs *et al*, 2008). Tian *et al* mostraram que episódios prolongados de despolarização neuronal originada pela libertação de glutamato astrocítico contribuem para descargas epileptiformes, sugerindo que os astrócitos podem representar um novo alvo promissor para intervenções antiepileptogénicas (Łukawski *et al*, 2018, Tian *et al*, 2005).

Uma das muitas mudanças estruturais e funcionais que ocorrem no cérebro, e que aumentam a suscetibilidade a alterações na sincronização neuronal e no circuito de rede, é a plasticidade neuronal. Lesões cerebrais originadas por convulsões resultam na reorganização de uma variedade de sistemas neurotransmissores/neuromoduladores excitatórios e inibitórios, com desequilíbrio em direção à excitação (Hamed, 2007). Os recetores ionotrópicos mais importantes e comuns que medeiam a neurotransmissão excitatória são o AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato) e o NMDA. Além disso, os recetores do ácido γ -aminobutírico (GABA) e as vias neuronais GABA-érgicas desempenham um papel chave na inibição neuronal no sistema nervoso central (Łukawski *et al*, 2018).

De um modo geral, é possível afirmar que existem dois tipos de canais iónicos que são responsáveis pela atividade inibitória e excitatória. Os canais de sódio e cálcio são dependentes da diferença de potencial elétrico e a sua função é despolarizar a membrana da célula, através do potencial de ação. Os canais de potássio funcionam impedindo esta despolarização da membrana. Alterações na condutância dos iões de sódio, potássio e cálcio através dos canais iónicos, têm sido referidos como mecanismos envolvidos na epileptogénese. Uma anormalidade na condutância do ião potássio ou um defeito nos canais de cálcio sensíveis a diferença de potencial elétrico podem resultar numa instabilidade da membrana neuronal e numa crise epilética. O aumento da concentração de iões de sódio ou cálcio é responsável pela despolarização da membrana e uma consequente hiperexcitabilidade. Já uma redução na condutância do potássio provoca uma redução da repolarização. A atividade neuronal normal depende também do normal funcionamento dos neurotransmissores excitatórios, como por exemplo, o glutamato, o aspartato, a acetilcolina, a histamina e as hormonas esteróides assim como dos neurotransmissores inibitórios, como sejam o GABA e a dopamina (White *et al*, 2010).

A epileptogénese tem sido associada também a mudanças distintas na expressão de mais de 100 genes envolvidos no controlo de várias vias de sinalização. Estão disponíveis evidências para o fator de crescimento transformador β (TGF- β), fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), p38MAPK, alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e muitos outros (Łukawski *et al*, 2018).

As crises epiléticas são muito pleomórficas e frequentemente estereotipadas para um determinado indivíduo, dependendo da zona cortical envolvida nas crises. As crises são imprevisíveis e transitórias, apresentando um início súbito e duração curta, embora, excepcionalmente, possam prolongar-se por mais de quatro a cinco minutos. Idealmente, são diagnosticadas a partir do registo eletroencefalográfico concomitante ao registo das manifestações clínicas em vídeo-EEG o que, sendo pouco frequente na maioria dos casos, faz com que o diagnóstico se baseie nas características das crises relatadas pelo doente e/ou os seus familiares (Yacubian *et al*, 2014).

7. Abordagem Terapêutica da Epilepsia

O início de uma farmacoterapia racional para a epilepsia remonta à segunda metade do século XIX, quando os brometos foram introduzidos como agentes antiepiléticos bastante eficazes, mas tóxicos. O primeiro fármaco antiepilético sintético foi o fenobarbital (Figura 7.1-a), que combateu as crises tónicas de uma forma eficaz e inibiu as crises focais, embora em menor grau, não surtindo efeito na epilepsia de ausência (McNamara, 2006).

O uso de choque eletroconvulsivo por Putnam e Merritt para a triagem de potenciais antiepiléticos no final dos anos 1930 levou à descoberta da difenilhidantoína - fenitoína (Figura 7.1-b), que é um não sedativo ainda hoje frequentemente utilizado como fármaco antiepilético. O teste de choque eletroconvulsivo foi o modelo mais valioso na descoberta de novos fármacos antiepiléticos, porque as substâncias que impediam a extensão do membro posterior em roedores submetidos à aplicação de um estímulo elétrico de intensidade superior ao limite de excitabilidade, geralmente mostravam alta eficácia no tratamento de crises focais e tónico-clónicas na clínica. As crises induzidas pelo pentilenotetrazol, antagonista do recetor GABA, são um teste de triagem muito útil para a identificação de fármacos antiepiléticos, particularmente moléculas que são eficazes no tratamento de epilepsias mioclónicas. Apesar da implementação de modelos farmacológicos mais avançados, ambos os testes ainda hoje são amplamente utilizados em estudos pré-clínicos (Lason *et al*, 2011).

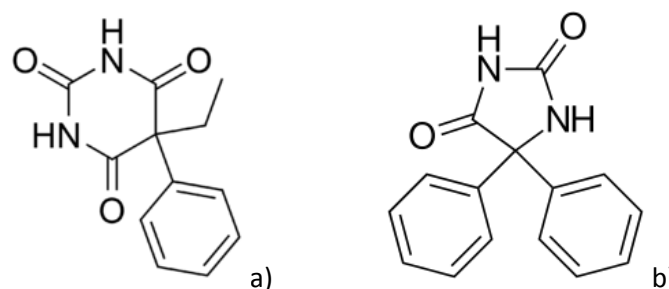


Figura 7.1: Estruturas químicas do (a) fenobarbital e (b) fenitoína (adaptado de McNamara, 2006)

A epilepsia pode ser tratada, na maioria dos casos, com um ou dois medicamentos antiepiléticos, cujos mecanismos de ação principais passam por modular os canais de sódio, potássio ou cálcio dependentes de voltagem, potenciar o efeito inibitório do GABA através de

uma ação sobre as suas enzimas metabolizadoras, transportadores GABA e/ou recetores GABA_A - e reduzir a excitabilidade neuronal mediada pelo glutamato. Porém, apesar do número considerável de antiepiléticos disponíveis com diversos mecanismos de ação, ainda estamos longe da situação ideal: proporcionar a todos os doentes o controlo total das suas crises com monoterapia, mediante um elevado grau de tolerabilidade. Tanto a resistência aos antiepiléticos disponíveis como também os seus efeitos adversos graves num número considerável de doentes, exigem que se continue o desenvolvimento de novos medicamentos com melhor eficácia e perfil de segurança. A diversidade na apresentação clínica da epilepsia geralmente exige combinação de antiepiléticos, enquanto as comorbilidades levam ao uso de terapia concomitante. A combinação de antiepiléticos, ou o seu uso simultâneo com outros fármacos, aumenta o risco de desenvolvimento de interações medicamentosas, tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas, que muitas vezes são intoleráveis. Os antiepiléticos mais antigos, como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital, são fármacos envolvidos em muitas interações, uma vez que induzem várias isoenzimas pertencentes à superfamília do citocromo P450, reduzindo deste modo a concentração plasmática e, como consequência a eficácia, de outras substâncias que são substratos dessas enzimas hepáticas. Todas estas razões contribuem para a necessidade de desenvolver novos antiepiléticos que sejam eficazes em doentes com epilepsia resistente ao tratamento, mais seguros e que não estejam tao suscetíveis a interações medicamentosas (Milovanović *et al*, 2017).

Atualmente existem três gerações de fármacos antiepiléticos (Figura 7.2). As gerações de antiepiléticos não são divididas por estrutura ou mecanismo, mas apenas pelo período de tempo em que foram desenvolvidas. A primeira geração de antiepiléticos inclui o fenobarbital, a primidona, a fenitoína, a etossuximida, o ácido valpróico e a carbamazepina. Estas moléculas foram desenvolvidas desde 1912 (fenobarbital) até à década de 1970. Algumas desvantagens bem conhecidas dos antiepiléticos de primeira geração incluem uma cinética de ordem zero observada para a fenitoína, a existência de fenómenos de autoindução enzimática observada para a carbamazepina, alta ligação da fenitoína e do ácido valpróico às proteínas plasmáticas, metabolismo através das principais enzimas do citocromo P450 e a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade antiepilética. Tendo em conta estas desvantagens, novos antiepiléticos foram desenvolvidos com vista a colmatar as suas características desfavoráveis (LaPenna *et al*, 2017).

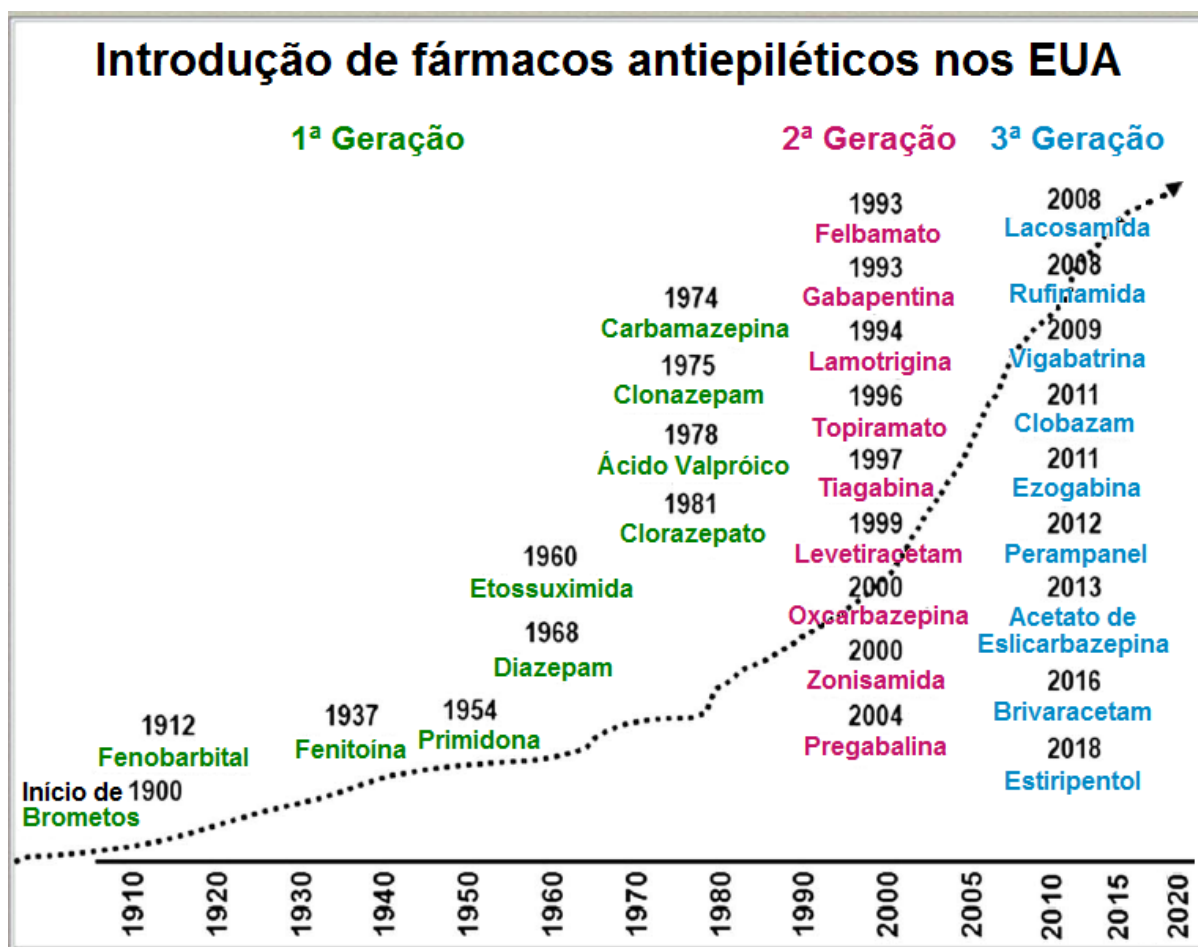


Figura 7.2: Diferentes gerações de fármacos antiepiléticos. (Adaptado de Rudzinski *et al*, 2016)

Nota: As datas referem-se à introdução dos fármacos no mercado dos Estados Unidos da América; o fármaco ezogabina foi retirado do mercado em 2017.

Os medicamentos de segunda geração incluem o felbamato, a gabapentina, a lamotrigina, o levetiracetam, a oxcarbazepina, a tiagabina, o topiramato, a pregabalina e a zonisamida. Cada um destes medicamentos tem um benefício único para o tratamento da epilepsia. O objetivo geral de desenvolver fármacos antiepiléticos mais recentes é conseguir uma alta eficácia e uma boa tolerabilidade. A farmacocinética favorável incluiria alta biodisponibilidade oral, mínima ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo através das enzimas P450 reduzido e eliminação maioritariamente renal. Por exemplo, um antiepilético de segunda geração com estas propriedades é o levetiracetam, sendo que os restantes não apresentam uma farmacocinética tão favorável. O felbamato é um inibidor do CYP2C19, CYP1A2 e da beta-oxidação, inibindo assim o metabolismo de vários outros fármacos antiepiléticos (Abou-Khalil, 2016). Outras limitações associadas aos antiepiléticos de segunda

geração incluem, por exemplo, a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves em alguns casos como sejam o comprometimento cognitivo com o topiramato, a síndrome de Steven-Johnson com a lamotrigina, formação de cálculos renais com o topiramato e a zonisamida, encefalopatia e estado epiléptico não convulsivo com a tiagabina, entre outros.

Conforme considerado pela maioria dos autores ao longo do tempo, a terceira geração de fármacos antiepiléticos começa com a aprovação da lacosamida em 2008 e inclui: lacosamida, acetato de eslicarbazepina, rufinamida, brivaracetam, perampanel, vigabatrina, clobazam e estiripentol (LaPenna *et al*, 2017).

8. Fármacos Antiepiléticos de 3ª Geração

8.1. Lacosamida

A lacosamida, designação comercial Vimpat[®], cuja forma ativa é (*R*)-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida (Figura 8.1.1), foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) a 29 de agosto de 2008. É um medicamento utilizado em monoterapia ou como adjuvante de outros medicamentos no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária, em doentes com idades iguais ou superiores a 4 anos (European Medicines Agency, 2020a). A lacosamida também pode ser utilizada como terapêutica adjuvante de outros medicamentos para a epilepsia no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas em doentes a partir dos 4 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada (European Medicines Agency, 2020a). As formas de administração incluem via oral e intravenosa com uma dose diária máxima de 600mg, normalmente dividida em duas tomas. É usada *off-label* em casos de *status epilepticus*.

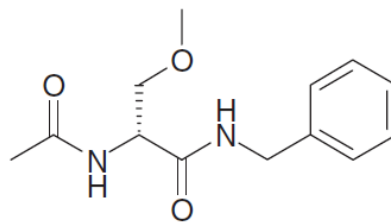


Figura 8.1.1: Estrutura química da lacosamida (C₁₃H₁₈N₂O₃) (Adaptado de Beyreuther *et al*, 2007)

A lacosamida foi o primeiro fármaco antiepilético a surgir com um mecanismo de ação que se baseia em aumentar a inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem, que são responsáveis pela geração e propagação de potenciais de ação em células excitáveis. A excitabilidade dos tecidos depende principalmente do número de canais de sódio dependentes de voltagem que estão disponíveis para ativação (Figura 8.1.2).

Sequência de disparo de canais de sódio dependentes de voltagem

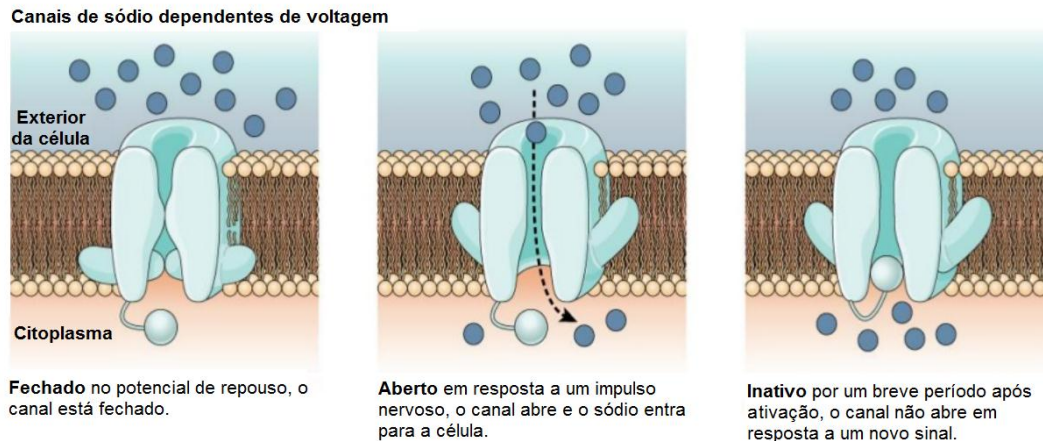


Figura 8.1.2: Representação dos possíveis estados do canal de sódio dependente da voltagem: estado de **repouso** em que o canal se encontra fechado, estado **ativo** em que é atravessado pelos iões, e posterior estado **inativo** em que não existe resposta. (Adaptado de lumenlearning.com)

A fração dos canais de sódio disponíveis para ativação é regulada pela inativação rápida, que ocorre numa escala de milissegundos, e pela inativação lenta que ocorre em segundos ou minutos. A inativação lenta dos canais de sódio é induzida de duas maneiras distintas: (1) disparo neuronal repetitivo e/ou (2) despolarização contínua do potencial de membrana em repouso. A lacosamida modula, assim, os canais de sódio de uma forma inovadora: aumenta seletivamente a inativação lenta do canal de sódio, sem efeitos na inativação rápida (Figura 8.1.3) (Beyreuther *et al*, 2007; Blair *et al*, 2003).

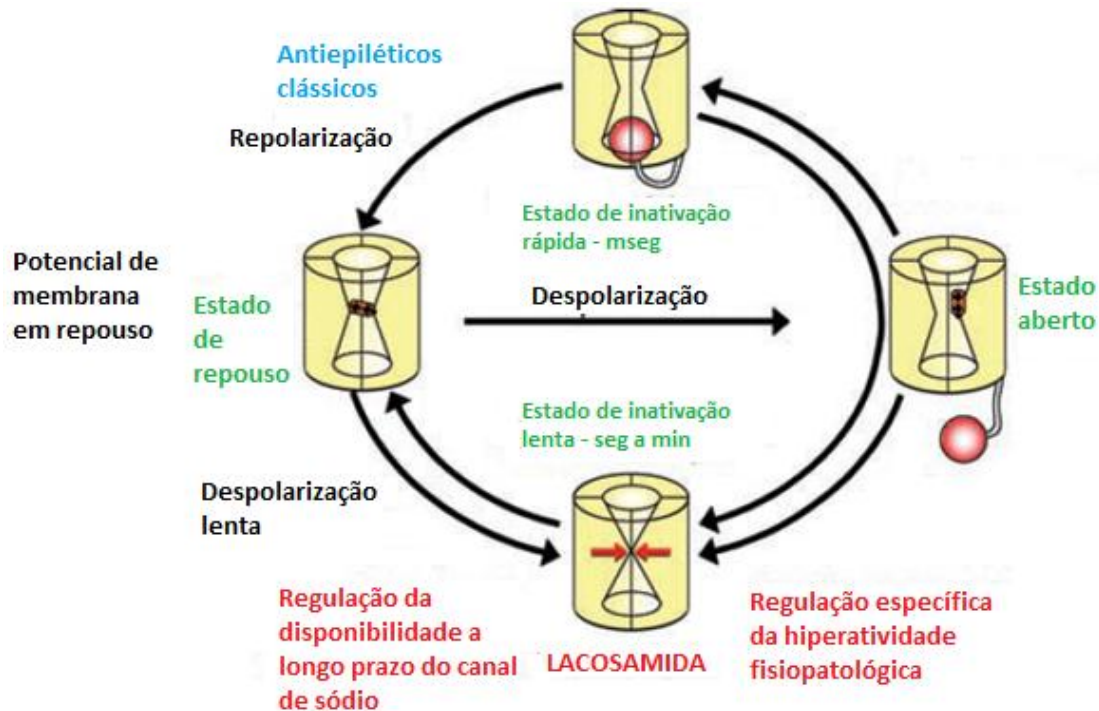


Figura 8.1.3: Mecanismo de ação da lacosamida na inativação lenta dos canais de sódio. No potencial de repouso, os canais de sódio estão fechados e podem ser abertos por despolarização do potencial de membrana, permitindo o fluxo de íões de sódio para o interior da célula. Em alguns milissegundos, os canais fecham e entram no estado de inativação rápida, a partir do qual não podem ser ativados. Em condições de despolarização leve e prolongada e atividade neuronal repetitiva, o canal de sódio pode entrar no estado de inativação lenta fechando o poro por dentro, processo que pode ocorrer num intervalo de segundos a minuto. (Adaptado de Beyreuther *et al*, 2007)

As condições sob as quais a inativação lenta é induzida são relevantes na fisiopatologia da epilepsia, uma vez que esta é caracterizada pela hiperexcitabilidade neuronal mediada por um limiar de ativação reduzido e/ou uma capacidade de resposta exagerada dos neurónios. Os neurónios dentro de um foco epilético podem tornar-se ligeiramente despolarizados em comparação com o potencial de membrana em repouso dos neurónios “normais”. A inativação lenta dos canais de sódio pode ser fortemente induzida pela despolarização contínua, e pequenas alterações no potencial de membrana em repouso podem ter grandes efeitos na fração dos canais de sódio no estado de inativação lenta. Assim, deduz-se que alguns canais de sódio já sejam lentamente inativados nessas condições patológicas, o que pode, no entanto, ser insuficiente para compensar o aumento da excitabilidade no tecido doente (Beyreuther *et al*, 2007). A lacosamida aumenta esta adaptação endógena, promovendo o aumento seletivo da transição dos canais de sódio para o estado de inativação lenta conferindo aos neurónios um carácter de hiperpolarização. Neste sentido, a resposta exagerada dos neurónios pode ser atenuada pela lacosamida, pois ao

aumentar a inativação lenta, reduz a disponibilidade a longo prazo dos canais de sódio para ativação (Beyreuther *et al*, 2007).

A lacosamida também pode reduzir o rearranjo neuronal, um processo que teoricamente está envolvido na patogénese da epilepsia, por meio da inibição da proteína 2 mediadora da resposta à colapsina (CRMP-2) (Beyreuther *et al*, 2007). A família de proteínas CRMP está envolvida nos processos de desenvolvimento do sistema nervoso, uma vez que a maioria das cinco proteínas CRMP são altamente expressas durante o desenvolvimento inicial e principalmente no SNC. Estudos *in vitro* demonstraram que a CRMP-2 está envolvida na diferenciação neuronal, polarização e no crescimento axonal induzido por fatores neurotróficos, como fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ou neurotrofina-3 (NT-3) (Yoshimura *et al*. 2005). Verificou-se que a lacosamida inibe os efeitos de neurotrofinas (NTs) mediados pela CRMP-2 no crescimento axonal de células primárias do hipocampo. As neurotrofinas como a NT-3 e o BDNF ativam os seus recetores na membrana plasmática, desencadeando uma cascata de transdução, que regula a atividade de proteínas quinases intracelulares, resultando finalmente em níveis aumentados de CRMP-2 ativa. A CRMP-2 ativa não fosforilada demonstrou aumentar o crescimento axonal e também pode estar envolvido na indução de outras respostas celulares (Figura 8.1.4) (Beyreuther *et al*, 2007).

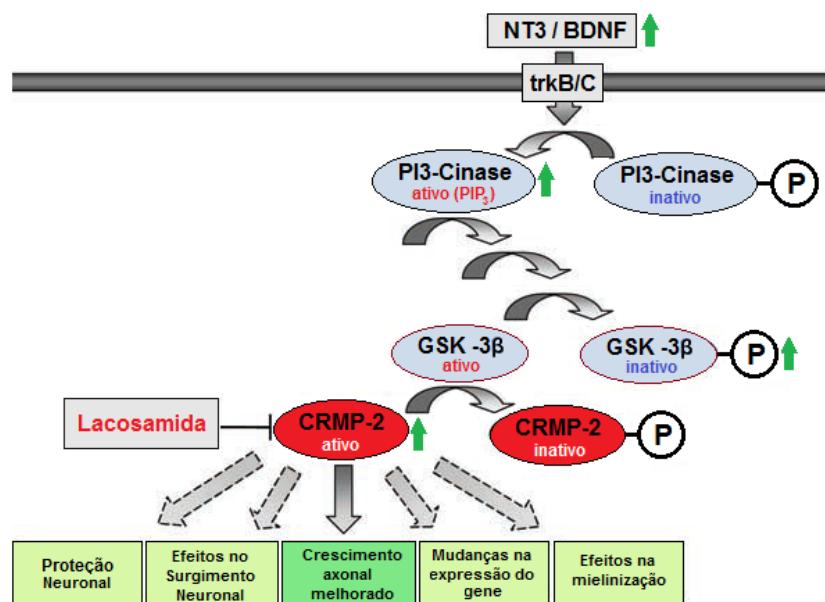


Figura 8.1.4: Mecanismo de ação da lacosamida na inibição da CRMP-2. Neurotrofinas como NT-3 e BDNF ativam os recetores na membrana plasmática, que através de uma cascata de eventos, resulta em níveis aumentados de CRMP-2 ativa, que está relacionada com o crescimento axonal e possivelmente na indução de outras respostas celulares. **BDNF**: fator neurotrófico derivado do cérebro; **CRMP-2**: proteína 2 mediadora da resposta à colapsina; **NT-3**: neurotrofina-3 (Adaptado de Beyreuther *et al*, 2007)

Relativamente ao esquema posológico, a lacosamida deve ser tomada duas vezes por dia (normalmente uma vez durante a manhã e outra vez à noite), com ou sem alimentos. Para um doente, criança ou adolescente com mais de 50Kg, ou adulto, no tratamento de crises focais em monoterapia, a dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, podendo ir até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia (600 mg/dia), dependendo da resposta e tolerabilidade. O esquema posológico na terapêutica adjuvante no tratamento de crises focais ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas é semelhante ao anterior, sendo que nestes casos a dose diária máxima recomendada é de apenas 200 mg duas vezes ao dia (400 mg/dia). Caso seja necessário suspender o tratamento com lacosamida, recomenda-se que a descontinuação seja feita de forma gradual (Vimpat®, RCM).

Para crianças a partir dos 4 anos de idade e adolescentes com peso inferior a 50 kg, a dose é determinada com base no peso corporal. Para o tratamento de crises focais em monoterapia, a dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia, sendo ajustada até ser obtida a resposta ideal. Na terapêutica adjuvante no tratamento de crises focais ou no tratamento de crises tónico-clónicas primárias generalizadas, a dose inicial é calculada da mesma forma. Porém, nas crianças com peso inferior a 20 kg, devido a uma maior depuração em comparação com os adultos, recomenda-se uma dose máxima de até 12 mg/kg/dia. (Vimpat®, RCM).

As propriedades farmacocinéticas da lacosamida incluem 100% de biodisponibilidade, 0,5-4h para atingir a concentração plasmática máxima, <15% de ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição de 0,6 L/Kg e meia-vida de 13h. A meia-vida pode estender-se até 20h na doença renal, e cerca de 50% da lacosamida é eliminada em 4h de hemodiálise. 40% da molécula é excretada inalterada na urina, enquanto uma parte é metabolizada no fígado por várias enzimas do citocromo P450. Foram relatadas interações medicamentosas mínimas (Cawello, 2015).

Quanto a efeitos adversos da lacosamida, estes incluem tonturas, dor de cabeça, diplopia, náuseas e vômitos, um perfil de efeitos secundários semelhante a outros antiepiléticos que afetam os canais de sódio. Existem relatos de casos que demonstraram ideação suicida e depressão e um caso de psicose, bem como um caso de *status epilepticus* num doente com epilepsia que recebeu uma overdose de lacosamida e lamotrigina (Deslandes *et al*, 2015). Relatos de casos adicionais mostraram hepatotoxicidade, pancreatite (Del Val *et al*, 2014) e toxicidade do ácido valpróico induzidos pela administração concomitante com lacosamida (Jones *et al*, 2013; LaPenna *et al*, 2017).

8.2. Acetato de Eslicarbazepina

O acetato de eslicarbazepina, nome comercial Zebinix[®], foi desenvolvido pela BIAL - Portela & C^ª, S.A. e é o primeiro fármaco de raiz e patente portuguesa. A sua forma ativa é [(S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida] (figura 8.2.1) e foi aprovado pela EMA em 21 de abril de 2009. É um medicamento antiepilético utilizado em adultos no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária. O acetato de eslicarbazepina pode ser usado isoladamente em doentes com diagnóstico recente de epilepsia, em associação com medicamentos antiepiléticos existentes, bem como em adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade em associação com terapias existentes para o tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária (European Medicines Agency, 2017).

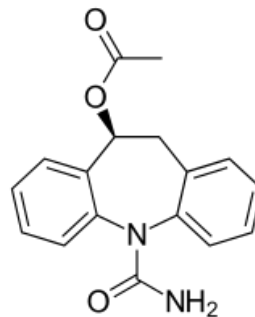


Figura 8.2.1: Estrutura química do acetato de eslicarbazepina (C₁₇H₁₆N₂O₃) (Adaptado de Almeida *et al*, 2007)

O acetato de eslicarbazepina tem em comum com a carbamazepina e a oxcarbazepina a estrutura química básica de um núcleo de dibenzazepina com o substituinte carboxamida na posição 5, mas é estruturalmente diferente na posição 10,11 (figura 8.2.2) (Benes *et al*, 1999; Parada *et al*, 2002). Esta variação molecular resulta em diferenças no seu metabolismo: o acetato de eslicarbazepina é reduzido por esterases hepáticas no seu principal metabolito ativo, a eslicarbazepina, também conhecida como S-licarbazepina e, ao contrário da carbamazepina, não é metabolizado em carbamazepina-10,11-epóxido, que pode causar efeitos adversos. Essa alteração metabólica pode ser responsável pelo perfil mais seguro do acetato de eslicarbazepina, minimizando a indução enzimática do sistema do citocromo P450 (CYP) e a autoindução. O acetato de eslicarbazepina também origina R-licarbazepina e oxcarbazepina em menores quantidades por um metabolismo não mediado pelo citocromo P450 (Hainzl *et al*, 2001).

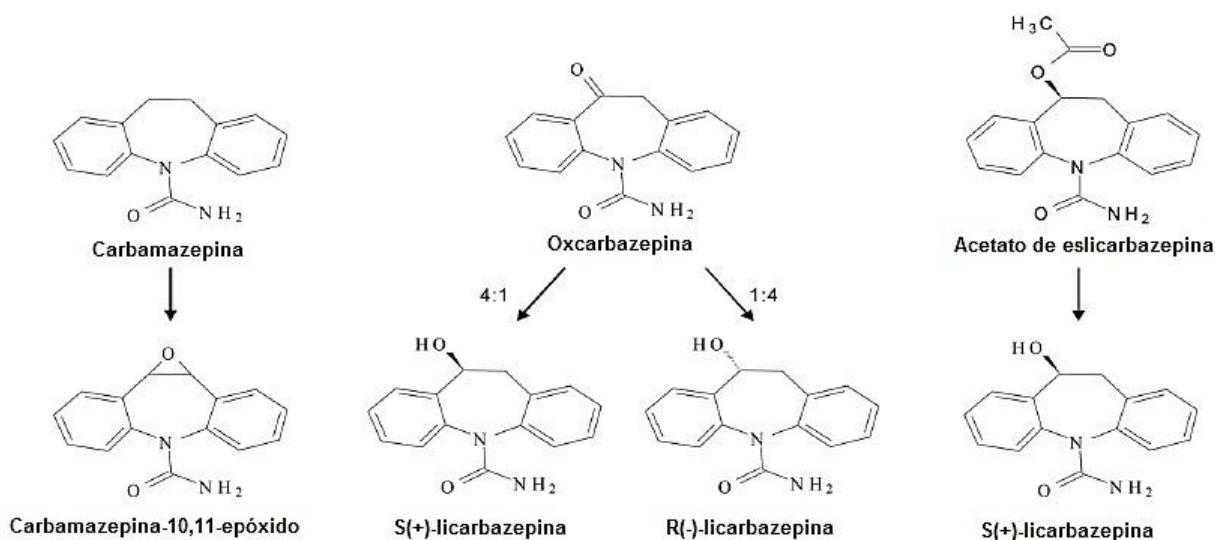


Figura 8.2.2: Estruturas químicas e principais metabolitos ativos da carbamazepina, oxcarbazepina e acetato de eslicarbazepina, respetivamente. (Adaptado de Almeida *et al*, 2007)

O mecanismo de ação exato do acetato de eslicarbazepina como antiepilético não está completamente esclarecido. No entanto, estudos eletrofisiológicos *in vitro* indicam que tanto o acetato de eslicarbazepina como os seus metabolitos interagem competitivamente com o local 2 do estado inativado do canal de sódio dependente da voltagem. O acetato de eslicarbazepina estabiliza a forma inativa do canal de sódio, evitando o seu retorno ao estado ativo e prevenindo disparos neuronais repetitivos (Almeida *et al*, 2007). Essas ações são consideradas importantes na prevenção da génese das crises e na sua propagação por todo o cérebro. O acetato de eslicarbazepina tem uma afinidade muito maior para o estado inativado do canal do que para o estado de repouso, e a sua afinidade para canais em repouso é cerca de três vezes menor do que a da carbamazepina. Este perfil sugere que o acetato de eslicarbazepina tem uma seletividade inibitória aumentada para neurónios de disparo rápido comparativamente com os neurónios que exibem atividade normal (Bonifácio *et al*, 2001).

Ao aumentar a inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem, o acetato de eslicarbazepina reduz a disponibilidade destes canais para promover a despolarização da membrana, aumentando o seu carácter de inativação lenta (Hebeisen *et al*, 2015). A inativação lenta envolve o rearranjo estrutural do poro e acredita-se que regule a excitabilidade do canal. Este novo mecanismo contrasta com os bloqueadores tradicionais dos canais de sódio dependentes de voltagem, como a carbamazepina, a oxcarbazepina e a fenitoína, que interferem nas vias de inativação rápida. Na inativação rápida, o poro do canal

de sódio dependente de voltagem é ocluído por uma região citoplasmática. Acredita-se que isso desempenhe um papel na terminação do potencial de ação e na regulação do período refratário. Por último, o acetato de eslicarbazepina inibe os canais de cálcio do tipo-T $Ca_v3.2$ (Soares-da-Silva *et al*, 2015). Foi demonstrado que a remoção desses canais diminui as crises espontâneas e remove os marcadores neuropatológicos da epilepsia crónica em ratinhos. O bloqueio desses canais epileptogénicos aumenta ainda mais a capacidade do acetato de eslicarbazepina de prevenir as crises (Galiana *et al*, 2017).

Quanto ao esquema posológico, o acetato de eslicarbazepina pode ser tomado como monoterapia ou como terapêutica adjuvante. No adulto, o tratamento inicia-se com uma dose de 400mg uma vez ao dia, que pode ser aumentada para 800mg após uma ou duas semanas, e, dependendo da resposta do doente pode chegar até 1200mg por dia. Em crianças com mais de 6 anos e peso inferior a 60 Kg, a dose inicial é de 10mg/kg/dia. Se necessário, esta dose deve ser aumentada de 10 até 30 mg/kg/dia semanal ou bi-semanalmente, até um máximo de 1200mg por dia. Crianças com peso igual ou superior a 60Kg fazem a mesma dose que o adulto (Zebinix®, RCM).

As propriedades farmacocinéticas do acetato de eslicarbazepina incluem >80% de biodisponibilidade, 1 a 4h para atingir a concentração plasmática máxima, 35% de ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição de 2,7 L/kg e meia-vida de 20–40h. São necessários ajustes de dose quando o doente apresenta comprometimento renal, mas não são necessários numa insuficiência hepática leve a moderada. Em termos gerais, o acetato de eslicarbazepina apresenta poucas interações medicamentosas, podendo no entanto destacar-se níveis plasmáticos moderadamente crescentes de fenitoína, uma redução significativa (> 50%) nos níveis sistémicos de sinvastatina e uma diminuição da biodisponibilidade do topiramato quando administrados em concomitância (LaPenna *et al*, 2017).

Tal como acontece com a lacosamida, os efeitos adversos mais comuns do acetato de eslicarbazepina são transversais aos fármacos antiepiléticos que afetam os canais de sódio e incluem tonturas, visão turva e dupla, náuseas e vômitos, ataxia, dor de cabeça, sonolência e fadiga. No geral, estes efeitos adversos são menos frequentes comparativamente ao uso da carbamazepina e oxcarbazepina (Sperling *et al*, 2015). Efeitos adversos graves são raros, mas foram relatados em ensaios clínicos, e incluem hiponatremia, síndrome cerebelar e aumento das enzimas hepáticas (Vezzani *et al*, 2016). As reações dermatológicas incluíram eritema

multiforme maior, vasculite leucocitoclástica e necrose epidérmica tóxica (Villanueva *et al*, 2014).

8.3. Rufinamida

A rufinamida, nome comercial Inovelon®, cuja forma ativa é 1-(2,6-difluorofenil) metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Figura 8.3.1), é estruturalmente distinta de outros fármacos antiepiléticos. Foi designada medicamento órfão pela EMA em 20 de outubro de 2004 tendo, posteriormente, em 16 de janeiro de 2007, recebido uma Autorização de Introdução no Mercado válida para toda a UE. A rufinamida está indicada no tratamento adjuvante de doentes com um ou mais anos de idade que sofrem de síndrome de Lennox-Gastaut, um tipo raro de epilepsia que afeta normalmente crianças, mas que se pode prolongar durante a idade adulta. A rufinamida é utilizada *off-label* no tratamento de crises com início focal e no *status epilepticus* tónico super-refratário (European Medicines Agency, 2011).

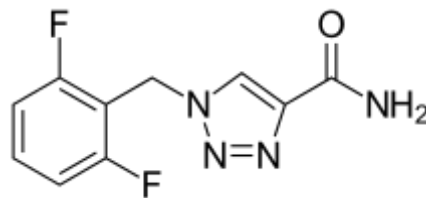


Figura 8.3.1: Estrutura química da rufinamida (C₁₀H₈F₂N₄O) (Adaptado de Perucca *et al*, 2008)

Quanto ao mecanismo de ação do fármaco, em modelos experimentais, a rufinamida demonstrou suprimir a hiperexcitabilidade neuronal ao prolongar a fase de inativação dos canais de sódio dependentes de voltagem ao nível do SNC. Em estudos *in vitro*, não houve interações da rufinamida com recetores de benzodiazepina ou do GABA, recetores 5-HT1 e 5HT2, α - ou β -adrenocetores ou com subtipos de recetores de glutamato recombinante 1b, 2 ou 4 (mGluR1b, mGluR2, mGluR4). No entanto, foi observado um efeito inibitório no subtipo mGluR5 em concentrações relativamente altas, o que pode igualmente contribuir para a atividade farmacológica da rufinamida na supressão de crises (Perucca *et al*, 2008).

O esquema posológico da rufinamida é relativamente complexo devido à sua interação com o ácido valpróico, que resulta numa redução da eliminação da rufinamida. Em

crianças com idade compreendida entre 1 e 4 anos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 10mg/Kg/dia em duas tomas diárias, que pode ir até um máximo de 45mg/Kg/dia. Em crianças a tomar ácido valpróico a dose máxima desce para 30mg/Kg/dia. A mesma lógica se aplica a doentes com peso inferior a 30Kg, em que a dose diária máxima pode ir até 1000mg/dia, ou 600mg/dia em tratamento adjuvante com ácido valpróico (Inovelon®, RCM).

Quanto ao perfil farmacocinético, a rufinamida apresenta aproximadamente 80% de biodisponibilidade, 5–6h para atingir a concentração plasmática máxima, taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 30%, volume de distribuição de 0,7–1,1 L/kg e meia-vida de 8h (Jacob *et al*, 2016). O metabolismo da rufinamida não envolve enzimas do citocromo P450, sendo hidrolisada por carboxilesterases em CGP 47292, um metabolito inativo que é excretado na urina (Perucca *et al*, 2008). O comprometimento renal não exerce nenhum efeito significativo na farmacocinética da rufinamida, e a hemodiálise demonstrou ter um efeito mínimo na concentração plasmática às 3h, mas pode ser necessário um ajuste na dose (Perucca *et al*, 2008). A rufinamida aumenta a eliminação da lamotrigina e da carbamazepina e diminui a da fenitoína e do fenobarbital. Como já foi referido, o ácido valpróico interage com a rufinamida, aumentando a sua concentração plasmática em 60-70% em crianças (Perucca *et al*, 2008). Por outro lado, fármacos antiepiléticos indutores de enzimas, como a fenitoína e a carbamazepina, diminuem os níveis de rufinamida (Jacob *et al*, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, tonturas, fadiga, dor de cabeça, náusea, tremor, diminuição do apetite, diplopia e pirexia. Existem relatos de um doente que desenvolveu leucopenia com uma dose de 400mg de rufinamida por dia que se resolveu com a descontinuação (LaPenna *et al*, 2017). Também Biton *et al* em 2011 reportaram dois casos de linfopenia e um caso de neutropenia. Foram registados em estudos de caso alguns efeitos adversos graves como síndrome de Stevens-Johnson, dois casos de ideação suicida em contexto de transtorno bipolar, obstipação grave e agranulocitose (Ide *et al*, 2015). Em contrapartida, existe um relato de um doente medicado com 7200mg de rufinamida sem qualquer efeito adverso (LaPenna *et al*, 2017).

8.4. Brivaracetam

O Brivaracetam, nome comercial Briviact®, cuja forma ativa é (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]-butanamida (Figura 8.4.1-a), foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento a 14 de janeiro de 2016. No entanto, não se encontra ainda em comercialização em Portugal. É um medicamento para a epilepsia utilizado como adjuvante de outros medicamentos antiepiléticos, para o tratamento de crises com início focal. Pode ser utilizado em doentes a partir dos 4 anos de idade com crises de início focal com ou sem generalização secundária (European Medicines Agency, 2018a).

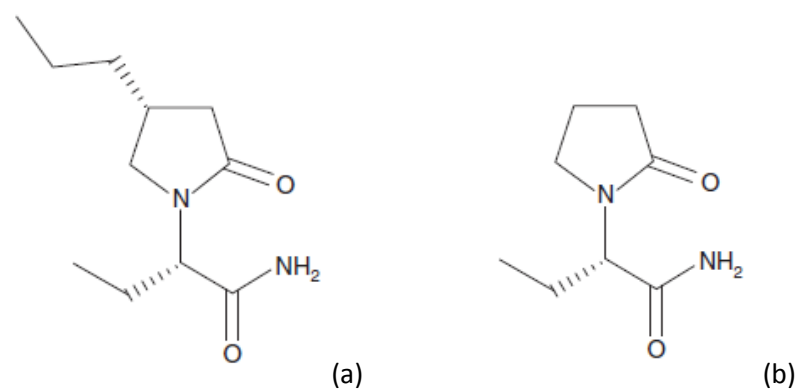


Figura 8.4.1: Estrutura química do (a) brivaracetam ($C_{11}H_{20}N_2O_2$) e do (b) levetiracetam ($C_8H_{14}N_2O_2$) (Adaptado de Feyissa, 2019)

O brivaracetam é um análogo do levetiracetam (Figura 8.4.1-b), e o seu desenvolvimento apenas foi iniciado após a descoberta do mecanismo de ação mais importante deste último: ligação à proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A) com a consequente diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios (Brandt *et al*, 2016). A SV2A é uma glicoproteína de membrana integral presente em todas as vesículas sinápticas, principalmente no SNC, com um importante papel na regulação do processo de exocitose de vesículas carregadas de neurotransmissores, apesar do mecanismo exato pelo qual é exercida esta função permanecer ainda por caracterizar (Milovanović *et al*, 2017). Estudos recentes relataram a ocorrência de crises convulsivas graves em ratinhos com deficiência em proteína SV2A (Crowder *et al*, 1999). Para além disso, níveis reduzidos de expressão desta glicoproteína foram detetados em tecido cerebral de vários modelos animais com epilepsia e doentes com epilepsia do lobo temporal resistentes à terapêutica (van Vliet *et al*, 2009). Ambos os fármacos se ligam à proteína SV2A humana em locais muito próximos,

no entanto, interagem em diferentes locais de ligação, ou interagem com diferentes estados conformacionais da proteína (Wood *et al*, 2018) (Figura 8.4.2). Embora não sejam ainda conhecidos os detalhes de como a ligação do brivaracetam à SV2A resulta num efeito antiepilético, existe a hipótese de que esta ligação possa estabilizar a conformação da SV2A, permitindo que a proteína cumpra um papel protetor durante as crises (Feyissa, 2019). O brivaracetam tem uma afinidade 10-30 vezes superior à do levetiracetam para a SV2A e esta diferença traduz-se numa maior potência e eficácia em comparação com o levetiracetam (Milovanović *et al*, 2017). Por outro lado, sendo mais lipofílico do que o levetiracetam, o brivaracetam penetra mais rapidamente no tecido cerebral e atinge concentrações mais elevadas no seu local de ação (Nicolas *et al*, 2016).

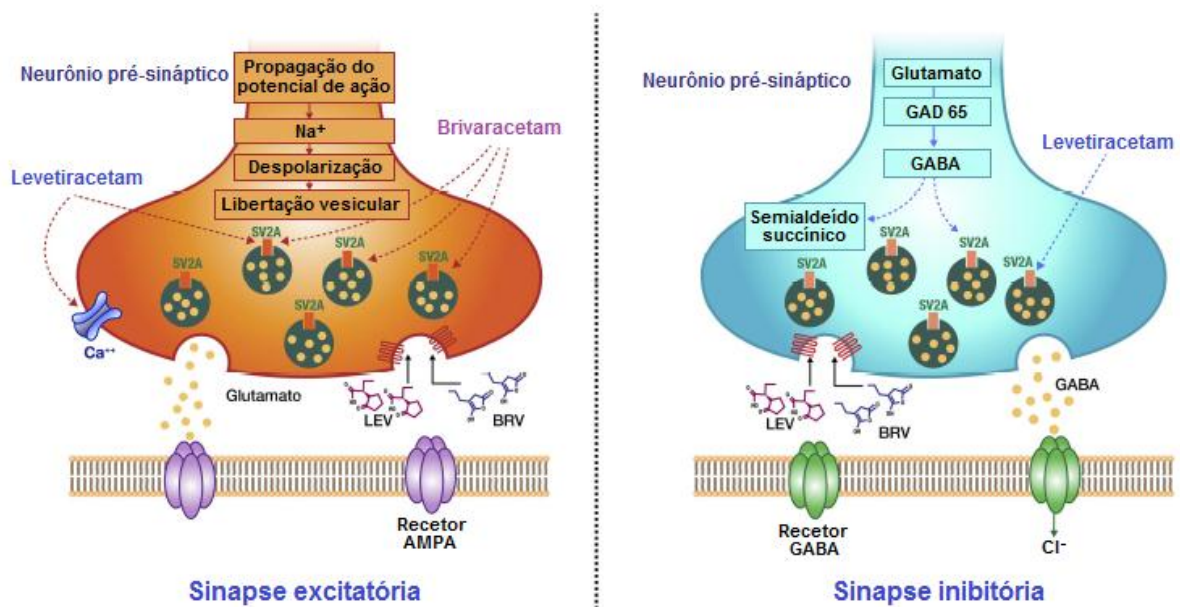


Figura 8.4.2: Mecanismos de ação propostos do brivaracetam (BRV) e do levetiracetam (LEV). Ambos se ligam à proteína SV2A em locais intimamente relacionados. O brivaracetam tem uma afinidade de ligação 15-30 vezes superior à do levetiracetam. Ao contrário do levetiracetam, o brivaracetam não inibe as correntes de cálcio dependentes de alta voltagem nem modula os recetores bloqueados pelo ligando pós-sináptico inibitórios ou excitatórios em concentrações cerebrais terapêuticas. **AMPA**, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazolpropiónico; **GABA**, ácido gama-aminobutírico; **GAD65**, glutamato descarboxilase 65; **SV2A**, proteína 2A da vesícula sináptica. (Adaptado de Feyissa, 2019)

Foi sugerido que o brivaracetam inibia os canais de sódio dependentes de voltagem, no entanto, não se acredita que esta inibição seja suficiente para contribuir para as suas propriedades antiepiléticas (Niespodziany *et al*, 2015). Ao contrário do levetiracetam, o brivaracetam não modula os recetores pós-sinápticos inibitórios ou excitatórios em

concentrações terapêuticas, apoiando a teoria de que o brivaracetam é um ligante SV2A mais seletivo e específico (Niespodziany *et al*, 2017).

Relativamente ao esquema posológico do brivaracetam, a dose inicial recomendada para adultos pode variar entre 50mg/dia a 100mg/dia, dividida em duas tomas, e que pode ser aumentada até 200mg diárias. Para crianças (com mais de 4 anos) e adolescentes com peso superior a 50Kg, a dose inicial é também de 50mg/dia divididos em duas tomas, sendo que a dose de manutenção recomendada é de 100mg diários. Para doentes da mesma faixa etária, mas com peso inferior a 50Kg, a dose inicial recomendada é de 1mg/Kg/dia, dividida em duas tomas, sendo a dose de manutenção recomendada de 2mg/Kg/dia. Nestes doentes o intervalo posológico pode variar entre 1 a 4mg/Kg/dia (Briviact®, RCM).

As propriedades farmacocinéticas do brivaracetam incluem uma biodisponibilidade oral próxima de 100%, cerca de 1h para atingir a concentração plasmática máxima, taxa de ligação às proteínas plasmáticas inferior a 20%, volume de distribuição de 0,5 L/kg e meia-vida de 9h (Ferlazzo *et al*, 2015). A conversão do brivaracetam no seu metabolito ácido ocorre por hidrólise, e em menor extensão via hidroxilação envolvendo o CYP2C19 hepático. O brivaracetam não mostrou nenhum efeito significativo na atividade do CYP3A. Após a sua metabolização é excretado na urina (Stockis *et al*, 2014). Algumas das interações medicamentosas descritas incluem a diminuição da concentração plasmática de brivaracetam com coadministração de rifampicina e aumento dos níveis de carbamazepina-epóxido e fenitoína quando coadministrado com carbamazepina e fenitoína, respetivamente (Feyissa *et al*, 2019).

Os efeitos adversos mais comuns do brivaracetam incluem sonolência, dor de cabeça, tonturas e fadiga. Os ensaios clínicos não demonstraram qualquer efeito na função cardíaca, nem nenhuma alteração de humor estatisticamente significativa. Foram relatados dois efeitos adversos graves com uma dose de 50 mg/dia: uma convulsão tónico-clónica generalizada e um transtorno psicótico (Ryvlin *et al*, 2014). Doses até 1400 mg (14 vezes a dose única recomendada) foram testadas em voluntários saudáveis e causaram sonolência reversível grave num indivíduo. Não existem casos relatados de sobredosagem (LaPenna *et al*, 2017).

8.5. Perampanel

O Perampanel, nome comercial Fycompa®, cuja forma ativa é 2-(2-oxo-1-fenil-5-piridin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-il)-benzonitrilo (Figura 8.5.1), foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento a 23 de julho de 2012. É um medicamento para a epilepsia utilizado apenas como terapêutica adjuvante no tratamento de crises focais, incluindo as seguidas por crises generalizadas, em doentes a partir dos 4 anos de idade, e no tratamento de crises generalizadas tónico-clónicas primárias em doentes a partir dos 7 anos de idade quando a causa da epilepsia é desconhecida (European Medicines Agency, 2020b).

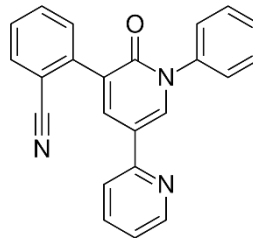


Figura 8.5.1: Estrutura química do perampanel (C₂₃H₁₅N₃O) (Adaptado de Franco *et al*, 2013)

O perampanel é o primeiro desta nova classe de fármacos antiepiléticos conhecidos como antagonistas do recetor de glutamato do tipo AMPA. O seu mecanismo de ação baseia-se no facto de este ser um antagonista não competitivo e altamente seletivo do recetor ionotrópico de glutamato do tipo AMPA. Os recetores AMPA estão localizados ao nível pós-sináptico e, em condições normais, transduzem as respostas ao glutamato, o principal neurotransmissor excitatório no SNC (Figura 8.5.2). No cérebro, estes são os recetores ionotrópicos de glutamato mais abundantemente expressos mediando, assim, a neurotransmissão excitatória a nível central (Rogawski, 2011). O glutamato, uma vez libertado na fenda sináptica, liga-se aos recetores AMPA nos neurónios pós-sinápticos promovendo subsequentemente a abertura de vários canais catiónicos que causam despolarizações pós-sinápticas denominadas de potenciais pós-sinápticos excitatórios. A soma espacial ou temporal desses potenciais ao atingir o limiar de excitação, desencadeia um potencial de ação nesses neurónios, completando assim a transferência de informações para os neurónios pós-sinápticos. Assim, o perampanel, ao atuar como um antagonista alostérico negativo não competitivo nesses recetores AMPA, reduz a excitabilidade neuronal pós-

sináptica. Sendo um antagonista seletivo, outros recetores de glutamato - NMDA - não são afetados (Chinnadurai *et al*, 2016).

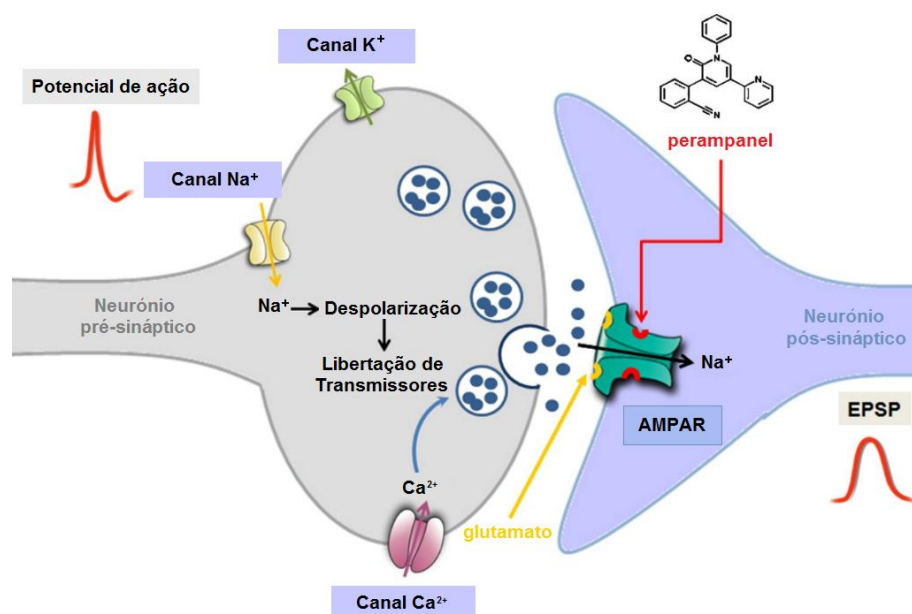


Figura 8.5.2: Mecanismo de ação do perampanel. Atua como antagonista não competitivo e altamente seletivo do receptor AMPA, reduzindo a excitabilidade neuronal pós-sináptica.

AMPA - recetor ionotrópico de glutamato do tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolepropiónico); **EPSP** - potencial excitatório pós-sináptico. (Adaptado de Franco *et al*, 2013)

Foi relatada hipersensibilidade e superexpressão de recetores AMPA no hipocampo epilético humano e tecido neocortical e foi observada uma libertação excessiva de glutamato durante a atividade convulsiva (Rogawski *et al*, 2011). Estes estudos sugerem que a redução da superestimulação dos recetores AMPA, via antagonismo dos mesmos, pode ter um efeito anticonvulsivante e inibir a geração e disseminação de crises. Além dos seus efeitos antiepiléticos, os antagonistas do recetor AMPA podem desempenhar um papel neuroprotetor importante ao prevenir a morte neuronal e podem provocar um efeito antiepileptogénico (Franco *et al*, 2013).

Quanto à sua posologia, o perampanel deve ser tomado por via oral, em dose única diária e ao deitar. A posologia depende, para além da idade e do peso, do tipo de crises que o doente sofre. No tratamento adjuvante de crises epiléticas focais, com ou sem generalização, em doentes a partir dos 12 anos, a dose inicial deve ser de 2mg/dia, podendo ser aumentada semanal ou bissemanalmente até à dose de manutenção, que pode variar entre 4 e 8mg/dia. Doentes que façam medicação concomitante que não encurte a semivida do perampanel, devem fazer as titulações com pelo menos 2 semanas de intervalo. Se o

doente fizer medicação que reduza a semivida do perampanel, estes intervalos diminuem para uma semana. A dose máxima recomendada para este tipo de doente é de 12mg/dia. O mesmo tipo de considerações é válido em doentes dos 4 aos 11 anos de idade.

O esquema posológico no tratamento adjuvante de crises tónico-clónicas generalizadas primárias é muito semelhante ao esquema anterior, sendo a única exceção o facto de o perampanel apenas estar indicado em doentes a partir dos 7 anos de idade. A descontinuação do tratamento deve ser feita de forma gradual.

As propriedades farmacocinéticas do perampanel incluem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%, 0,15–2h para atingir a sua concentração plasmática máxima, taxa de ligação às proteínas plasmáticas de 95%, volume de distribuição de cerca de 80 L/kg e meia-vida de 48–105h. A sua metabolização em vários metabólitos inativos dá-se no fígado pelo CYP3A4 sendo, por isso, a sua eliminação aumentada por fármacos antiepiléticos indutores deste citocromo, como a carbamazepina e a fenitoína. Em casos de insuficiência hepática ligeira ou moderada, os doentes não devem fazer uma dose de perampanel acima de 8mg/dia, estando contraindicado se o comprometimento hepático for grave, bem como se o doente tiver insuficiência renal grave ou fizer hemodiálise (Bialer *et al*, 2010, LaPenna *et al*, 2017).

Os efeitos adversos comuns do perampanel incluem tonturas, sonolência, dor de cabeça, fadiga e irritabilidade. Casos mais graves e raros incluem Reação Adversa a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (Shimabukuro *et al*, 2014) e Síndrome de Stevens-Johnson.

8.6. Vigabatrina

A vigabatrina, nome comercial Sabril®, cuja forma ativa é ácido (RS)-4-aminohex-5-enóico (Figura 8.6.1), foi aprovada pela Agência Europeia do Medicamento em 1991. É um medicamento para a epilepsia utilizado em associação com outros medicamentos antiepiléticos em doentes com epilepsia focal resistente com ou sem generalização secundária, isto é, nos casos em que todas as associações apropriadas de medicamentos se mostraram inadequadas ou não foram toleradas, e em doentes pediátricos de 1 mês a 2 anos com espasmos infantis – síndrome de West (European Medicines Agency, 2018b).

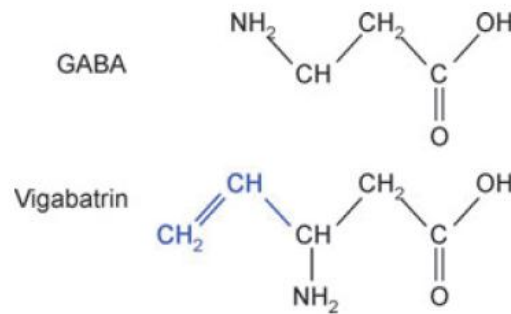


Figura 8.6.1: Estruturas moleculares do GABA – ácido gama-aminobutírico (em cima) e da vigabatrina ($C_6H_{11}NO_2$) (em baixo). (Adaptado de Ben-Menachem, 2011)

A vigabatrina foi sintetizada pela primeira vez em 1974, e o seu desenvolvimento para aprovação como medicamento foi iniciado no final da década de 1970 (Kwan *et al*, 2001). A vigabatrina é classificada como um agente neuromodulador, porque o seu principal efeito é influenciar a atividade dos neurónios. O composto foi projetado para ser estruturalmente idêntico ao GABA, com a adição de um grupo vinil (Figura 8.6.1). Ao contrário de muitos fármacos que atuam no SNC e que foram descobertos por acaso, a vigabatrina foi construída racionalmente para ter um efeito preciso na química do cérebro. Foi especificamente projetada para ser um inibidor seletivo, irreversível da GABA-Transaminase, enzima que degrada o GABA, levando a um aumento deste neurotransmissor inibidor na fenda sináptica, resultando assim numa transmissão GABAérgica aumentada e na redução da atividade convulsiva (Figura 8.6.2) (Ben-Menachem, 2011). Além disso, algumas evidências sugerem que a vigabatrina pode inibir a captação glial de GABA e também pode estimular a libertação de GABA (Ben-Menachem, 2002).

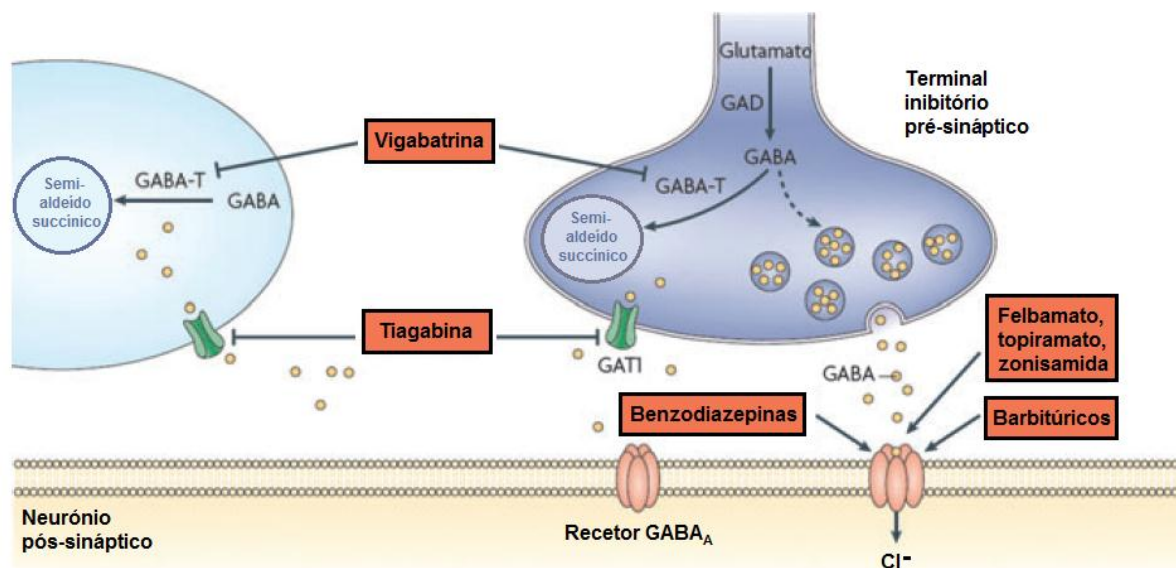


Figura 8.6.2: Mecanismo de ação proposto para a vigabatrina. Atua como inibidor seletivo, irreversível da GABA-T, enzima que degrada o GABA, levando a um aumento deste neurotransmissor com propriedades inibitórias na fenda sináptica, resultando assim numa redução da atividade convulsiva. **GABA**: ácido gama-aminobutírico; **GABA-T**: GABA-Transaminase; **GAD**: glutamato descarboxilase; **GAT1**: Transportador GABA do tipo 1. (Adaptado de Ben-Menachem, 2011).

Embora esteja disponível há mais de três décadas, o desenvolvimento da vigabatrina foi adiado com base em questões de segurança, envolvendo edema intramielínico e Alterações dos Campos Visuais (ACV) (Plant *et al*, 2011). Os ensaios clínicos foram temporariamente suspensos em 1983 após se ter observado edema intramielínico em estudos animais, mas foram posteriormente retomados em 1990 após tal toxicidade não ter sido demonstrada em humanos. Os relatos de ACV associados à vigabatrina foram publicados pela primeira vez em 1997 e resultaram num segundo atraso regulatório. Tendo em conta que cerca de 1/3 dos doentes desenvolveram ACV e que esta condição é irreversível mesmo após descontinuação do tratamento com vigabatrina, esta só pode ser usada após uma determinação cuidadosa do balanço de benefícios e riscos comparado com alternativas, e está contraindicada em doentes com ACV pré-existentes. O aparecimento destes problemas visuais normalmente dá-se após meses a anos de terapêutica com vigabatrina e só pode ser detetado com confiança por campimetria sistemática em doentes de idade superior a nove anos. No caso de crianças com idades inferiores, poderá ser disponibilizado pelo titular de AIM um método especificamente desenvolvido, baseado em Potenciais Evocados Visuais (PEV) para testar a presença de visão periférica em crianças de idade igual ou superior a 3

anos. A monitorização da acuidade visual é feita sistematicamente em intervalos de 6 meses durante todo o tratamento com vigabatrina (Sabril®, RCM).

Relativamente ao esquema posológico da vigabatrina em adultos, a sua eficácia máxima é habitualmente observada na ordem de 2 a 3 g/dia, em toma única ou em duas tomas. Deve-se iniciar o tratamento com 1g por dia adicionada ao regime de medicamentos antiepiléticos em curso. A dose diária pode então ser aumentada 0,5g em intervalos semanais, em função da resposta clínica e da tolerância. A dose máxima recomendada é de 3 g/dia. Não existe relação direta entre a concentração plasmática e a eficácia uma vez que a duração do efeito do medicamento depende mais da taxa da síntese da GABA-T do que da concentração do medicamento no plasma (Sabril®, RCM). O tratamento em recém-nascidos, crianças e adolescentes com epilepsia focal resistente deve iniciar-se com 40 mg/kg/dia, sendo que as doses de manutenção são calculadas de acordo com o peso corporal: entre 10 e 15Kg faz entre 0,5-1 g/dia; entre 15 e 30Kg faz entre 1-1,5 g/dia; entre 30 e 50Kg faz entre 1,5-3 g/dia. No tratamento dos espasmos infantis, ou Síndrome de West, a dose inicial recomendada é de 50 mg/kg/dia que poderá ser escalonada no intervalo de uma semana. Doses até 150 mg/kg/dia têm sido usadas com boa tolerabilidade (Sabril®, RCM).

As propriedades farmacocinéticas da vigabatrina incluem uma biodisponibilidade oral superior a 60%, cerca de 2h para atingir a concentração plasmática máxima, ligação nula às proteínas plasmáticas, volume de distribuição de 1,1 L/Kg e meia-vida de 5 a 10h (Jacob *et al*, 2016). Os seus efeitos terapêuticos podem-se prolongar até 48h além da meia-vida do fármaco devido ao carácter irreversível da ligação estabelecida com a GABA-transaminase. A vigabatrina não é metabolizada pelas enzimas hepáticas do citocromo P450, pelo que exhibe poucas interações medicamentosas, com exceção da redução dos níveis plasmáticos de fenitoína por razões desconhecidas. Sendo maioritariamente excretada pelos rins, são necessários ajustes de dose em doentes geriátricos e com comprometimento renal (LaPenna *et al*, 2017).

Os efeitos adversos associados à vigabatrina incluem fadiga, sonolência, tonturas, depressão, ataxia, que são comuns a outros fármacos antiepiléticos. A ACV é o efeito adverso mais conhecido e específico da vigabatrina e, como já se referiu anteriormente, é permanente e está relacionado com a duração do tratamento e a dose aplicada (Clayton *et al*, 2013). Vários estudos relataram também anormalidades no sinal de ressonância magnética ao nível dos

gânglios da base e tronco cerebral em crianças com espasmos infantis sob terapêutica com vigabatrina (LaPenna *et al*, 2017).

8.7. Estiripentol

O estiripentol, nome comercial Diacomit[®], cuja forma ativa é 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4,4-dimetillpent-1-en-3-ol (Figura 8.7.1), obteve em Janeiro de 2007, por parte da Agência Europeia do Medicamento, uma Autorização de Introdução no Mercado condicional, tendo sido posteriormente concedida uma autorização plena em Janeiro de 2014. É um medicamento utilizado em crianças com epilepsia mioclónica grave da infância, conhecida como Síndrome de Dravet, um tipo muito raro de epilepsia que inicialmente tinha promovido ao estiripentol a atribuição de estatuto de medicamento órfão em dezembro de 2001. O estiripentol é também utilizado como tratamento adjuvante do clobazam e do ácido valpróico para o tratamento de convulsões tónico-clónicas generalizadas, quando estas não são controladas de forma adequada com estes medicamentos (European Medicines Agency, 2014).

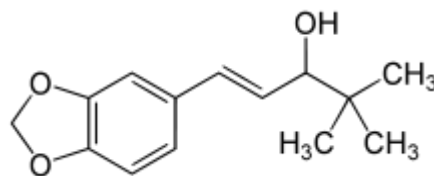


Figura 8.7.1: Estrutura química do estiripentol (C₁₄H₁₈O₃) (Adaptado de Plosker, 2012)

O estiripentol parece ter vários mecanismos de ação quando usado como terapia adjuvante na epilepsia mioclónica grave da infância. Quando aplicado em monoterapia, o estiripentol reduz a gravidade das crises através do aumento dos níveis cerebrais do neurotransmissor inibitório GABA devido à inibição da recaptação sináptica deste neurotransmissor, embora a inibição da GABA-transaminase também possa estar envolvida (Poisson *et al*, 1984). Estudos farmacodinâmicos mostraram também efeitos diretos do estiripentol nos recetores GABA_A. Estes são canais de cloro controlados por ligandos responsáveis pela maior parte da neurotransmissão inibitória rápida no cérebro, e estão também envolvidos no mecanismo de ação dos fármacos benzodiazepínicos e barbitúricos, subjacente às suas propriedades antiepiléticas (Plosker, 2012). O fármaco tem um efeito

modulador alostérico positivo nos recetores GABA_A, aumentando a transmissão pós-sináptica mediada por estes recetores assim como a duração, mas não a frequência, de abertura dos respetivos canais de cloro. Entre as várias subunidades do recetor GABA_A, o estiripentol tem maior efeito modulador sobre os recetores que contêm uma subunidade $\alpha 3$ ou δ e, ao contrário das benzodiazepinas, não requer a presença de uma subunidade γ o que sugere que os fármacos em causa atuam separadamente e em locais distintos nos recetores GABA_A, havendo um efeito aditivo e independente de qualquer interação farmacocinética (Fisher JL., 2011). Quando usado como terapêutica adjuvante, o efeito do estiripentol baseia-se essencialmente na inibição metabólica de diversas isoenzimas, em particular o CYP450 3A4 e 2C19, amplamente envolvidos no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepiléticos prolongando desta forma, a ação destes fármacos (Fisher JL., 2009, Fisher JL., 2011, Quilichini *et al*, 2006).

O esquema posológico do estiripentol na população pediátrica é calculado consoante o peso corporal, sendo que a dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 tomas. O estiripentol deve ser administrado com alimentos, devido à sua degradação em meio ácido. A terapêutica adjuvante com clobazam e ácido valpróico deve ser iniciada com 20 mg/kg/dia com incrementos realizados gradualmente até atingir a dose recomendada de 50 mg/kg/dia. Para doentes com idade superior a 18 anos não existem dados suficientes que permitam confirmar o efeito de manutenção nesta população, pelo que o tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia (Diacomit®, RCM).

No que respeita às suas propriedades farmacocinéticas, o estiripentol atinge as concentrações plasmáticas máximas 1,5h após administração, tem uma extensa ligação às proteínas plasmáticas (99%) e um tempo de meia vida que pode variar de 4,5 a 13h (Levy *et al*, 1983; Plosker, 2012). O volume de distribuição do estiripentol aumenta com o peso corporal sendo que acima de uma faixa de 10-60 kg de peso corporal, varia entre 32 e 192L (Plosker, 2012). O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabolitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, tendo como principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase 1 o CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 (Plosker, 2012, Diacomit®, RCM).

Além de ser um substrato para o sistema enzimático CYP, o estiripentol também inibe uma série de isoenzimas CYP como, por exemplo, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP1A2. A adição de estiripentol à combinação de ácido valpróico e clobazam produz um aumento

modesto nas concentrações plasmáticas de ácido valpróico e notório nas de clobazam e do seu metabolito ativo, o norclobazam, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (Chiron *et al*, 2000). Esta interação, além de contribuir para o mecanismo geral de ação do estiripentol, resulta também em eventos adversos e pode requerer ajustes de dose decrescentes de ácido valpróico e / ou clobazam. Outros fármacos que podem sofrer interação com o estiripentol por inibição das isoenzimas CYP incluem o omeprazol, citalopram, inibidores da protease do VIH, estatinas, bloqueadores dos canais de cálcio, β -bloqueadores, fluoxetina e paroxetina, haloperidol, entre outros (Plosker, 2012).

Os efeitos adversos mais frequentes relatados são neurológicos, nomeadamente sonolência, lentidão intelectual, ataxia e diplopia, e digestivos, como perda de apetite, perda de peso, náuseas e dores abdominais. Na maioria dos casos, estes efeitos são minimizados com a otimização da dose da medicação concomitante (Chiron, 2005).

8.8. Clobazam

O clobazam, nome comercial Castilium[®], cuja forma ativa é 7-cloro-1-metil-5-fenil-1,5-benzodiazepina-2,4-diona (Figura 8.8.1), foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento em 2011 para o tratamento adjuvante da epilepsia em doentes não estabilizados adequadamente com a sua monoterapia antiepilética. O clobazam foi originalmente estabelecido como um agente não sedativo para tratar a ansiedade na Austrália em 1970 e a epilepsia em França em 1974, sendo posteriormente aprovado em muitos países como terapêutica adjuvante no tratamento da epilepsia e da ansiedade. Em dezembro de 2008, o clobazam obteve autorização de medicamento órfão nos Estados Unidos para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, tendo esta autorização sido aprovada em outubro de 2011 para o tratamento adjuvante da mesma síndrome em doentes com mais de 2 anos (Wheless *et al*, 2013).

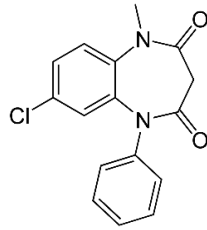


Figura 8.8.1: Estrutura molecular do clobazam (C₁₆H₁₃ClN₂O₂) (Adaptado de Gauthier *et al*, 2015)

O mecanismo de ação do clobazam baseia-se na sua ligação alostérica ao recetor GABA_A para exercer os seus efeitos antiepilético e ansiolítico. Essa ação aumenta a frequência de abertura do canal de cloro, permitindo que este ião entre e hiperpolarize o neurónio. Os recetores GABA_A são compostos por cinco subunidades: tipicamente duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ , subdividindo-se cada subunidade em vários tipos. Os recetores localizados na sinapse são provavelmente compostos por $\alpha 1\beta 2$, $\alpha 2\beta 2$ ou $\alpha 3\beta 2$ (Kasugai *et al*, 2010). A subunidade $\alpha 1$ medeia os efeitos de sedação, a subunidade $\alpha 2$ controla os efeitos ansiolíticos e todas as subunidades α medeiam os efeitos antiepiléticos (Sankar, 2012). O clobazam liga-se na junção entre as subunidades α e $\gamma 2$, apresentando maior seletividade para as subunidades $\alpha 2$ do que para as subunidades $\alpha 1$, comparativamente a outras benzodiazepinas, o que diminui a probabilidade de causar sedação (Figura 8.8.2). Esta ligação seletiva pode também explicar a redução de desenvolvimento de resistência ao fármaco (Sankar, 2012, Gauthier *et al*, 2015).

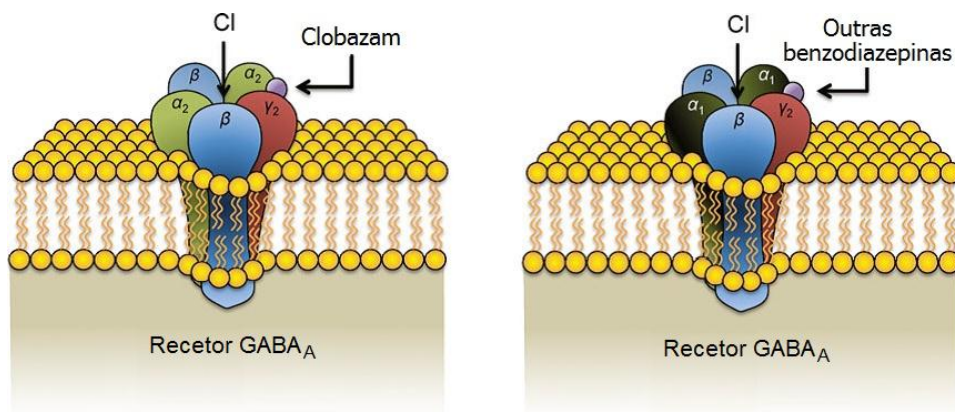


Figura 8.8.2: Locais de ligação do clobazam e de outras benzodiazepinas. (Adaptado de Gauthier *et al*, 2015)

A administração do clobazam no tratamento da epilepsia, em combinação com um ou mais antiepiléticos, pode ser feita em dose única diária à noite para dosagens até 30mg, caso contrário deve repartir-se a dose sendo recomendada a administração da dose mais elevada à noite. Em adultos e adolescentes com idade superior a 15 anos, a dose inicial recomendada é de 20 ou 30mg/dia, podendo ser aumentada até 60mg diários. Para crianças com mais de 6 anos recomenda-se um início de tratamento com uma dose de 5mg por dia fazendo a manutenção do tratamento com uma dose diária entre 0,3 a 1,0 mg/Kg. Em crianças com idade inferior a 6 anos não está recomendado o uso de clobazam devido à inexistência de formulação que permita uma dosagem segura e precisa (Castilium®, RCM).

As propriedades farmacocinéticas do clobazam incluem uma biodisponibilidade superior a 87%, 1 a 4h para atingir a concentração plasmática máxima, alta ligação às proteínas plasmáticas, um volume de distribuição de 100L e tempo de meia-vida altamente variável (Rupp *et al*, 1979). O clobazam é metabolizado no fígado pelo CYP3A4 em N-desmetilclobazam, um metabolito também ativo que é posteriormente metabolizado pelo CYP2C19 (Leon *et al*, 2013). Tanto o clobazam como o N-desmetilclobazam são ativos, mas não há dados suficientes sobre qual é o mais potente. Podem ser necessários ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática e com comprometimento renal leve a moderado. O N-desmetilclobazam e os seus metabolitos são excretados na urina (LaPenna *et al*, 2017; Leon *et al*, 2013).

O tempo de meia-vida do clobazam é de aproximadamente 24 horas, enquanto o do N-desmetilclobazam é de aproximadamente 70-100 horas, podendo ser drasticamente superior em doentes com baixa ou nenhuma atividade do CYP2C19 ou que façam terapêutica inibidora do CYP2C19, como o felbamato (Leon *et al*, 2013). Estão também reportados casos de possível inibição competitiva do CYP2C19 entre o clobazam e a fenitoína, levando à toxicidade desta. Outras interações medicamentosas podem teoricamente ocorrer no contexto de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 e foram observadas num doente medicado com etravirina que desenvolveu neurotoxicidade, bem como num doente sob terapêutica com carbamazepina (LaPenna *et al*, 2017).

Os efeitos adversos mais comuns relatados incluem sedação e sonolência, alterações de humor e comportamentais - agressão e hiperexcitabilidade psicomotora -, salivação, ataxia e uma maior incidência de infeção do trato respiratório superior e pirexia em crianças (Klehm *et al*, 2014). Alguns casos reportados incluem uma criança de 4 anos com ataxia e

arqueamento das costas após o início da terapêutica com clobazam, apresentando níveis de N-desmetilclobazam 5 a 7 vezes superiores ao normal, sugerindo uma fraca atividade do CYP2C19; necrose epidérmica tóxica, convulsões gelásticas e distúrbios do sono e lúpus eritematoso sistémico induzido por clobazam (LaPenna *et al*, 2017). Existem dois casos relatados de sobredosagem fatal, um deles envolvendo suspeita de depressão respiratória em que o relatório de toxicologia mostrou um nível elevado de clobazam (3.900 ng/mL), o outro caso envolvendo uma mulher de 70 anos que foi encontrada morta com níveis elevados de clobazam (720 ng/mL) e de N-desmetilclobazam (36.000 ng/mL) (Leon *et al*, 2013, Pok *et al*, 2010). A margem terapêutica do clobazam é ampla e varia entre 30 e 400 ng/mL, a concentração sérica normal para o N-desmetilclobazam é de 300 a 3000 ng/mL (Leon *et al*, 2013). O flumazenil é um antagonista dos benzodiazepínicos que reverte os seus efeitos e, teoricamente, poderia servir como um antídoto na sobredosagem de clobazam (LaPenna *et al*, 2017). No entanto, o seu uso deve ser evitado porque a descontinuação súbita de clobazam pode causar efeitos secundários com risco de vida, como o *status epilepticus*. Uma vez que os efeitos adversos do clobazam podem ser mais evidentes em doentes com alterações genéticas na expressão do CYP2C19, o modelo de monitorização terapêutica de medicamentos proposto por Leon *et al* para verificar as proporções séricas de N-desmetilclobazam / clobazam é um meio eficaz de detetar aqueles indivíduos que podem desenvolver altas concentrações de N-desmetilclobazam devido à baixa atividade do CYP2C19 (LaPenna *et al*, 2017).

8.9. Canabidiol

O Canabidiol (Figura 8.9.1) é um dos componentes maioritários encontrados na planta *Cannabis sativa*, dentre mais de 100 compostos. O canabidiol possui alto grau de importância por consistir o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, presente em até 40% dos extratos da planta (Matos *et al*, 2017).

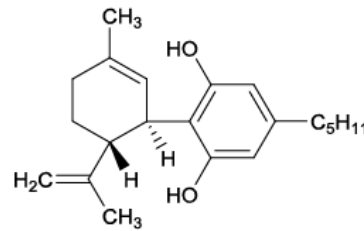


Figura 8.9.1: Estrutura química do canabidiol (C₂₁H₃₀O₂) (Adaptado de Matos *et al*, 2017)

Nos Estados Unidos da América o canabidiol é indicado pela FDA - *Food and Drug Administration* - para o tratamento de crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet em doentes com 2 ou mais anos de idade, com base em ensaios clínicos cegos e controlados (Abou-Khalil, 2019). Na União Europeia existe também disponível uma apresentação de canabidiol, que foi inicialmente autorizada pela EMA como medicamento órfão no tratamento da síndrome de Dravet em outubro de 2014, e no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut em março de 2017. Em abril de 2019 foi autorizada a sua introdução no mercado com o nome comercial de Epidyolex® não estando, no entanto, ainda em comercialização em Portugal (European Medicines Agency, 2021).

Nas últimas décadas, o canabidiol tornou-se alvo de vários estudos experimentais, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas e cancro, efeitos sobre os distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, bem como no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer (Zuardi, 2008).

Embora os mecanismos subjacentes a essas ações sejam complexos, inicialmente pensou-se que o mecanismo de ação do canabidiol resultasse da sua interação com os recetores endocanabinoides denominados CB1 (recetor canabinoide tipo 1) e CB2 (recetor canabinoide tipo 2), cujos ligantes endógenos são o 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e a N-araquidonoil-etanolamida (AEA ou anandamida) (Matos *et al*, 2017, Franco *et al*, 2019). Esta teoria teve por base a descoberta de que os ligantes dos recetores endocanabinóides desempenham um papel no controlo da transmissão sináptica e na regulação do disparo neuronal (Rosenberg *et al*, 2017). Consistente com esta hipótese, há evidências de que os

sistemas endocanabinóides estão alterados em vários modelos animais de crises e epilepsia e provavelmente também em algumas formas de epilepsia humana (Franco *et al*, 2019).

Muitos estudos, entretanto, argumentam contra a hipótese de os efeitos antiepiléticos do canabidiol serem mediados por uma ação direta nos recetores CB. Em particular, foi apontado que o canabidiol tem uma afinidade muito baixa para os recetores CB1 e CB2, e é improvável que interaja funcionalmente com esses recetores em concentrações alcançáveis em doses terapêuticas (Katona, 2015). Além disso, os efeitos antiepiléticos em modelos experimentais são geralmente mediados pela ativação dos recetores CB1 (Blair *et al*, 2015), e o canabidiol atua como um modulador alostérico negativo, não como um agonista, nesses recetores (Laprairie *et al*, 2015).

Embora os mecanismos precisos de ação do canabidiol permaneçam obscuros, três mecanismos emergiram em particular pelo seu potencial papel na mediação dos efeitos antiepiléticos. Estes incluem o antagonismo do recetor 55 acoplado à proteína G (GPR55) (Nichol *et al*, 2019), a dessensibilização do potencial do recetor transitório dos canais vaniloide tipo 1 (TRPV1) (Muller *et al*, 2019) e a inibição da recaptção da adenosina (Nichol *et al*, 2019) (Figura 8.9.2). Especificamente, descobriu-se que o canabidiol inibe, por meio do antagonismo de GPR55, a libertação de cálcio intracelular e a hiperexcitabilidade neuronal em tecido epilético (Nichol *et al*, 2019). Por ser um agonista do TRPV1, o canabidiol também dessensibiliza os canais do TRPV1, levando à diminuição do influxo de cálcio extracelular e, conseqüentemente, à redução da hiperatividade neuronal. O canabidiol também bloqueia o transportador de nucleosídeo equilibrado ENT1 e, por esse mecanismo, reduz a captação de adenosina e aumenta a sua concentração extracelular, diminuindo assim a excitabilidade neuronal (Franco *et al*, 2019, Nichol *et al*, 2019).

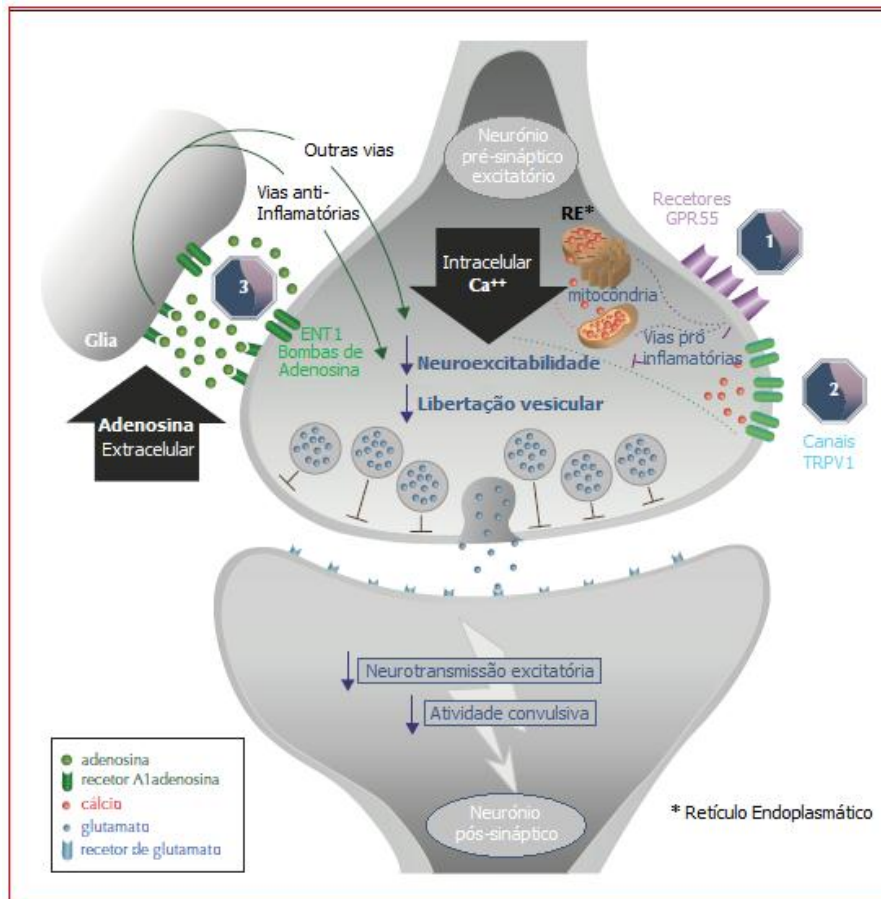


Figura 8.9.2: Múltiplo mecanismo de ação proposto do canabidiol na epilepsia: (1) modulação do Ca^{2+} intracelular por mobilização via recetor 55 acoplado à proteína G - GPR55 ; (2) diminuição do influxo de Ca^{2+} via canais vaniloide tipo 1 - TRPV1; (3) modulação da sinalização mediada por adenosina por bloqueio do transportador de nucleosídeo equilibrado ENT1. (Adaptado de Gray *et al*, 2020)

Quanto às propriedades farmacocinéticas do canabidiol, a sua biodisponibilidade aumenta quando administrado com uma refeição rica em gordura e apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas (> 94%). O canabidiol é metabolizado no fígado, principalmente pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4, e convertido primeiro num metabolito ativo e depois num inativo. Interage com vários antiepiléticos, principalmente com o clobazam, aumentando a concentração do seu metabolito ativo N-desmetilclobazam (Gaston *et al*, 2017). O canabidiol está disponível apenas em solução oral. A dose inicial recomendada é 5 mg/Kg/dia em 2 doses divididas na primeira semana, passando depois a 10 mg/kg/dia em 2 doses divididas. Os efeitos adversos mais comuns são sedação, fadiga, diminuição do apetite e diarreia. Pode produzir um aumento nas enzimas hepáticas, particularmente quando usado em conjunto apenas com ácido valpróico, ou com ácido valpróico e clobazam. As enzimas

hepáticas e os níveis de bilirrubina total devem ser controlados antes do tratamento e 1, 3 e 6 meses após o início do tratamento (Abou-Khalil, 2019).

9. Fármacos em Estudo e Perspetivas Futuras

Alguns dos compostos que se encontram sob pesquisa clínica, podem ser classificados em dois grupos de acordo com o racional subjacente à sua descoberta e desenvolvimento: 1) compostos que foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento de outras doenças diferentes da epilepsia, 2) compostos desenvolvidos especificamente para o tratamento da epilepsia (Quadro 9.1) (Zaccara *et al*, 2017).

Quadro 9.1: Alguns dos fármacos que se encontram sob desenvolvimento clínico, respetivos mecanismos de ação e fases do estudo em que se encontram. (Zaccara *et al*, 2017)

| Fármaco | Mecanismo de ação | Ensaio clínico |
|------------------------|---|----------------|
| Biperideno | Efeito anticolinérgico | Fase II |
| Bumetanida | Bloqueio do cotransportador NA-K-2Cl, que regula a concentração de cloreto intracelular | Fase II |
| Everolimus | Inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) | Fase III |
| Minociclina | Desconhecido – propriedades neuroprotetoras | Fase I |
| Verapamilo | Inibidor de bomba de efluxo (glicoproteína-P) | Fase II |
| Alopregnanolona | Modulador alostérico positivo nos recetores GABA _A sinápticos e extra-sinápticos | Fase III |
| Canabidivarina | Possivelmente idêntico ao do canabidiol | Fase II |
| Cenobamato | Bloqueio do canal de sódio; aumento da transmissão GABAérgica | Fase II |

O biperideno é um fármaco usado no tratamento da doença de Parkinson que atua como antagonista colinérgico no recetor muscarínico. Dados com modelos animais de epilepsia indicam que agentes antimuscarínicos podem afetar o processo de epileptogénese (Gao *et al*, 1998).

A bumetanida é um diurético de ação rápida cerca de 40 vezes mais potente do que a furosemida, que bloqueia o cotransportador renal Na-K-2Cl (NKCC2) nas células epiteliais do

ramo ascendente da alça de Henle no rim (Alvarez-Leefmans, 2012). Além deste efeito específico no rim, a bumetanida também bloqueia o NKCC1, que regula a concentração de cloreto intracelular em vários tecidos, incluindo o cérebro. Especula-se que uma homeostase celular desequilibrada do íão cloreto pode desempenhar um papel determinante em várias doenças cerebrais (Kaila *et al*, 2014).

O everolimus é um derivado do sirolimus, funcionando de forma semelhante a este como um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos – mTOR. Encontra-se disponível no mercado para o tratamento de vários tumores, como cancro da mama avançado com recetor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos de origem pancreática, tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar, carcinoma de células renais avançado, e imunossupressor para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos (Patel *et al*, 2006). No cérebro, a mTOR está envolvida na proliferação celular, síntese de proteínas, morfologia neuronal e desenvolvimento cortical (Bockaert *et al*, 2015). A sinalização excessiva de mTOR foi considerada um provável substrato histopatológico para a epileptogénese e também parece influenciar a excitabilidade neuronal (Russo *et al*, 2012). Portanto, esta via pode representar um alvo importante para novos fármacos antiepiléticos e modificadores de doenças.

A minociclina é uma tetraciclina com propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antiapoptóticas que atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica. As propriedades neuroprotetoras deste fármaco foram demonstradas em vários modelos de distúrbios neurológicos, como por exemplo, acidente vascular cerebral, encefalomielite, doença de Parkinson e Alzheimer. Especula-se que pode ter atividade antiepiléptogénica, modificando a progressão da epilepsia, uma vez que mostrou eficácia em vários modelos de epilepsia (Bialer *et al*, 2015; Zaccara *et al*, 2017).

Uma das hipóteses mais importantes que explicam a epilepsia resistente a medicamentos é a superexpressão da glicoproteína-P no local da lesão. A glicoproteína-P regula o efluxo de vários medicamentos através da barreira hematoencefálica de volta para a corrente sanguínea (Potschka *et al*, 2001). O verapamilo, usado no tratamento de perturbações do ritmo cardíaco e de crises hipertensivas, atua como inibidor desta proteína e vários relatos de estudos abertos indicam que este fármaco poderá ser eficaz como coadjuvante para o tratamento de epilepsias resistentes a medicamentos e no *status epilepticus* (Summers *et al*, 2004).

A alopregnanolona, um metabolito da progesterona, é um esteróide neuroativo de ocorrência endógena que, tal como o seu análogo sintético ganaxolona, atua como um potente modulador alostérico positivo nos recetores GABA_A sinápticos e extra-sinápticos. Esta ação ocorre em locais de ligação distintos dos das benzodiazepinas (Lambert *et al*, 2003). O facto de também atuarem ao nível dos recetores extra-sinápticos torna estes compostos aptos para o tratamento do *status epilepticus*, uma vez que durante este tipo de crises os recetores sinápticos ficam inativos e deixam de responder às benzodiazepinas, que são os fármacos de primeira linha (Zaccara *et al*, 2017).

A canabidivarina é um análogo propílico do canabidiol com efeitos antiepiléticos em modelos *in vitro* e *in vivo*. Embora sejam necessárias pesquisas adicionais sobre a farmacologia deste composto, um ensaio pré-clínico de fase I mostrou um perfil de segurança tranquilizador, e outros ensaios estão a decorrer para investigar a sua eficácia como terapia adicional em doentes com convulsões focais inadequadamente controladas (Zaccara *et al*, 2017).

O cenobamato é também um fármaco em estudo para o tratamento da epilepsia cujo mecanismo de ação exato ainda não foi claramente elucidado. É um bloqueador do canal de sódio, embora com um local de ligação diferente dos clássicos bloqueadores deste canal. A transmissão GABAérgica também aumenta, através da maior libertação pré-sináptica de GABA. Foi observado um amplo espectro de atividade antiepilética em modelos animais de epilepsia (Zaccara *et al*, 2017).

O grande desafio no desenvolvimento de fármacos mais recentes e eficazes para o tratamento da epilepsia, está relacionado com o facto de que cerca de um terço das pessoas que iniciam o tratamento com um medicamento antiepilético, não conseguem controlar a sua doença com os fármacos atualmente disponíveis (Zaccara *et al*, 2017). Além disso, os fármacos atuais não estão isentos, embora sejam já bastante reduzidos, de efeitos adversos e interações medicamentosas. Os antiepiléticos atualmente disponíveis têm efeitos puramente sintomáticos, ou seja, reduzem as crises, mas não afetam a doença subjacente (Löscher *et al*, 2011). O desenvolvimento de agentes antiepileptogénicos modificadores da doença, capazes de a prevenir ou curar, é outra tarefa na longa lista de necessidades médicas urgentes que devem ser abordadas pelas futuras gerações de antiepiléticos (Zaccara *et al*, 2017).

10. Conclusão

A epilepsia é uma doença neurológica relativamente complexa no que diz respeito ao diagnóstico, uma vez que existe uma vasta lista de crises epiléticas de acordo com a classificação atual. São diversas as etiologias possíveis, desde a estrutural à infecciosa, sendo que o mesmo doente pode apresentar uma epilepsia classificada em mais do que uma categoria etiológica. Relativamente à fisiopatologia da epilepsia, constatou-se que existe uma zona do cérebro onde se inicia o processo designado de epileptogénese, na qual a atividade de determinadas redes neuronais sofre alterações paroxísticas. As alterações que resultam neste fenómeno incluem a neurodegeneração, neurogénese, reorganização do circuito neuronal e gliose. O desequilíbrio nos sistemas neurotransmissores excitatórios, mediados pelos recetores AMPA e NMDA, e inibitórios, maioritariamente relacionados com o GABA, resulta numa hiperexcitabilidade que conduz ao surgimento de uma crise. São vários os mecanismos de ação dos antiepiléticos abordados, desde a modulação dos canais de sódio à potenciação do efeito inibitório do GABA, quer seja através da ação sobre as suas enzimas metabolizadoras ou através de transportadores e recetores GABA. Dos fármacos de 3ª geração, destaca-se o perampanel como o primeiro de uma nova classe de fármacos, os antagonistas do recetor AMPA. O canabidiol é o fármaco mais recentemente autorizado na Europa, e parece ter um mecanismo de ação triplo que envolve a inibição da libertação de cálcio intracelular e a redução da captação da adenosina.

Cada vez mais os antiepiléticos mais recentes apresentam melhores propriedades farmacocinéticas e efeitos adversos mais toleráveis e amenizados, comparativamente aos fármacos convencionais. Tendo em conta que cerca de um terço dos doentes não consegue controlar a sua doença com a terapêutica existente, a contínua procura de novas moléculas é uma realidade, bem como a aposta em estudos com fármacos já existentes para tratamento de outras patologias que poderão apresentar potencial para serem aplicados como antiepiléticos ou adjuvantes do tratamento. O próximo passo no desenvolvimento de antiepiléticos será encontrar fármacos que atuem como agentes antiepileptogénicos, isto é, que tenham a capacidade não só de controlar a epilepsia, mas de curar ou até mesmo prevenir esta doença.

Referências Bibliográficas

- Abou-Khalil BW. Antiepileptic drugs (2016) *Continuum* (Minneapolis, Minn) 22 (1 Epilepsy): 132–56.
- Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs (2019) *Continuum* (Minneapolis, Minn). Apr; 25(2):508-536.
- Alison M. Pack; (2019); Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies; *American Academy of Neurology* pp:306-321
- Almeida L, Soares-da-Silva P, (2007); Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093); *Neurotherapeutics*; 4(1):88-96.
- Alvarez-Leefmans F. (2012) Intracellular chloride regulation. In: Sperelakis N, Ed. Cell physiology sourcebook. Essentials of membrane biophysics. 4th Ed. London: Academic Press: 221-259.
- Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. (2008) Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*: 131:1818-1830
- Beghi E. (2020) The Epidemiology of Epilepsy; *Neuroepidemiology*; 54:185–191
- Benes J, Parada A, Figueiredo AA, Alves PC, Freitas AP, Learmonth DA, Cunha RA, Garrett J, Soares-da-Silva P; (1999); Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5Hdibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives. *J Medicinal Chemistry* 42:2582–2587
- Ben-Menachem E. (2002) Vigabatrin. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. Antiepileptic drugs, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 855–63.
- Ben-Menachem E. (2011) Mechanism of action of vigabatrin: correcting misperceptions. *Acta Neurologica Scandinavica*: 124 (Suppl. 192): 5–15. John Wiley & Sons A/S.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JL, Boas WVE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*; 51:676–685.
- Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfanger N, Scharfenecker U, Stohr T. (2007) Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS drug reviews*; 13(1):21–42
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. (2010) Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Research*; 92(2–3):89–124
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. (2015) Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). *Epilepsy Research*; 111:85-141.

- Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, Narurkar M, (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*; 52(2):234–42.
- Blair NT, Bean BP (2003) Role of tetrodotoxin-resistant Na⁺ current slow inactivation in adaptation of action potential firing in small-diameter dorsal root ganglion neurons. *The Journal of Neuroscience* 23:10338-10350.
- Blair RE, Deshpande LS, DeLorenzo RJ. (2015) Cannabinoids: is there a potential treatment role in epilepsy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 16(13):1911–4.
- Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel Jr. (2001) Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*; 42(9):1212-1218.
- Bockaert J, Marin P. (2015) Mtor in brain physiology and pathologies, *Physiological Reviews*; 95: 1157–1187
- Bonifácio MJ, Sheridan RD, Parada A, Cunha RA, Patmore L, Soares-da-Silva P. (2001) Interaction of the novel anticonvulsant, BIA 2-093, with voltage-gated sodium channels: comparison with carbamazepine. *Epilepsia*; 42:600–608.
- Brandt C, May TW, Bien CG. (2016) Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*; 9(6):474–482.
- Briviac, Resumo das Características do Medicamento, acessado a 25-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briviact-epar-product-information_pt.pdf
- Castilium, Resumo das Características do Medicamento, acessado a 08-07-2021 em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- Cawello W. (2015) Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clinical Pharmacokinetics*; 54(9):901–14
- Chinnadurai SA, Ranganathan LN, Shankar G, Arulnambi T, Mehndiratta MM, (2016) A monograph on Perampnol, *International Journal of Epilepsy.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijep.2016.08.001>
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. (2000) Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet*; 356(9242):1638–42.
- Chiron C (2005) Stiripentol, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(7):905-911
- Cho KO, Lybrand ZR, Ito N, Brulet R, Tafacory F, Zhang L, et al. (2015) Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nature Communications*; 6:6606.
- Clayton LM, Stern WM, Newman WD, Sander JW, Acheson J, Sisodiya SM. (2013) Evolution of visual field loss over ten years in individuals taking vigabatrin. *Epilepsy Research*; 105(3):262–71.

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*; 22:489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985) Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*; 26:268–278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*; 30:389–399.
- Crowder KM, Gunther JM, Jones TA, Hale BD, Zhang HZ, Peterson MR, Scheller RH, Chavkin C, Bajjalieh SM. (1999) Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 96(26):15268–15273.
- Danzer SC. (2016) Neurogenesis in Epilepsy: Better to Burn Out or Fade Away? *Epilepsy Currents*; 16(4):268–9.
- del Val AA, Caso MB, Ballester MDH, Cortés JAO (2014). Lacosamide-induced Acute Pancreatitis With Positive Rechallenge Test. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(7), 651
- Deslandes G, Bouquié R, Lorber J, Bruneau C, Gregoire M, Grison-Hernando H, Pineau A, Monteil-Ganière C, Azoulay C, Dailly E, Villers D, Harry P, Jolliet P (2015) Status epilepticus following selfpoisoning of lacosamide and lamotrigine: a case report with follow-up of drug serum concentrations. *Toxicologie Analytique et Clinique*; 27(2):88–90.
- Diacomit, Resumo das Características do Medicamento, acedido a 25-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_pt.pdf
- European Medicines Agency (2011); Inovelon (rufinamida) EMA/857520/2011, acedido a 13-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/inovelon-epar-medicine-overview_pt.pdf
- European Medicines Agency (2014); Diacomit (estiripentol) EMA/359531/2014, acedido a 30-06-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/diacomit-epar-summary-public_pt.pdf
- European Medicines Agency (2017); Zebinix (acetato de eslicarbazepina) EMA/219457/2017, acedido a 27-04-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zebinix-epar-summary-public_pt.pdf
- European Medicines Agency (2018a); Briviact (brivaracetam) EMA/417256/2018, acedido a 24-05-2021 em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/briviact-epar-medicine-overview_pt.pdf

- European Medicines Agency (2018b); Kigabeq (vigabatrina) EMA/519635/2018
EMA/519635/2018 acedido a 20-04-2021 em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kigabeq-epar-medicine-overview_pt.pdf
- European Medicines Agency (2020a); Vimpat (lacosamida) EMA/575191/2020,
acedido a 27-04-2021 em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vimpat-epar-medicine-overview_pt.pdf
- European Medicines Agency (2020b); Fycompa (perampanel) EMA/584125/2020,
acedido a 25-5-2021 em:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/fycompa-epar-medicine-overview_pt.pdf
- European Medicines Agency (2021); Epidyolex (canabidiol), acedido a 16-09-2021 em:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex#authorisation-details-section>
- Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L, Sueri C, Gasparini S, Palleria C, Labate A, Gambardella A, De Sarro G, Aguglia U. (2015) Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.*; 11:2967–73.
- Feyissa AM. (2019) Brivaracetam in the treatment of epilepsy: a review of clinical trial data. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 15:2587-2600
- Fisher JL. (2009) The anticonvulsant stiripentol acts directly on the GABA_A receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*; 56(1):190–7
- Fisher JL. (2011) The effects of stiripentol on GABAA receptors. *Epilepsia*; 52:76–8.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. (2014) A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 55(4):475-482.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. (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.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel Jr 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
- Franco V, Cremab F, Iudicea A, Zaccarad G, Grillo E, (2013) Novel treatment options for epilepsy: Focus on perampanel, *Pharmacological Research*, 70:35– 40
- Franco V, Perucca E (2019) Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy; *Drugs* 79, 1435–1454

- Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH; (2017) Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures, *Drugs R&D*; 17(3):329-339
- Gao ZG, Liu BY, Cui WY, Li LJ, Fan QH, Liu CG. (1998) Anti-nicotinic properties of anticholinergic antiparkinson drugs, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 50: 1299–1305.
- Gastaut H. (1965) Apropos of an international classification of epileptic seizures. *MARS Medicine* ; 102:461–468.
- Gastaut H. (1969) Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*; 10:14–21.
- Gastaut H. (1970) Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 11(1):102–113.
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. (2017) Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*; 58(9):1586–1592.
- Gauthier AC, Mattson RH (2015) Clobazam: A Safe, Efficacious, and Newly Rediscovered Therapeutic for Epilepsy; *CNS Neuroscience & Therapeutics* 21; 543–548
- Gray RA, Whalley BJ (2020) The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy; *Epileptic Disorders*; 22 (Suppl. 1): S10-S15
- Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, (2015) Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*; 56:1071–1080.
- Gross, R (1992) A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere; *Epilepsy Research*, 12, 65-74
- Guerrini R, Dobyns WB. (2014); Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurology* ;13:710–726.
- Hainzl D, Parada A, Soares-da-Silva P. (2001) Metabolism of two new antiepileptic drugs and their principal metabolites S(+)- and R(-)-10,11-dihydro-10-hydroxy carbamazepine. *Epilepsy Research*. 44(2–3):197–206.
- Hamed SA. (2007) Neuronal plasticity: implications in epilepsy progression and management. *Drug Development Research*; 68(8):498–511.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR. (1998) Risk of recurrent seizures after two unprovoked sei-zures. *The New England Journal of Medicine*; 338: 429-434.
- Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI, Bonifacio MJ, Palma N, Whyment A, Spanswick D, Soares-da-Silva P; (2015) Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology*; 89:122–35.
- Ide M, Kato T, Nakata M, Saito K, Yoshida T, Awaya T, Heike T. (2015) Agranulocytosis associated with rufinamide: a case report. *Brain & Development*; 37(8):825–8.
- Inovelon, Resumo das Características do Medicamento, acedido a 25-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inovelon-epar-product-information_pt.pdf

- Jabs R, Seifert G, Steinhauser C. (2008) Astrocytic function and its alteration in the epileptic brain. *Epilepsia*; 49(Suppl. 2):3–12.
- Jacob S, Nair AB (2016) An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R&D*; 16(4): 303–16.
- Jehi L. (2018) The epileptogenic zone: Concept and definition Iara. *Epilepsy Currents* Vol. 18, No. 1 pp. 12–16
- Jones GL, Popli GS, Silvia MT. (2013) Lacosamide-induced valproic acid toxicity. *Pediatric Neurology*; 48(4):308-10.
- Kaila K, Price TJ, Payne JA, et al. (2014) Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*; 15: 637-654.
- Kasugai Y, Swinny JD, Roberts JDB, et al. (2010) Quantitative localisation of synaptic and extrasynaptic GABAA receptor subunits on hippocampal pyramidal cells by freeze-fracture replica immunolabelling. *European Journal of Neuroscience*; 32:1868–1888.
- Katona I. (2015) Cannabis and endocannabinoid signaling in epilepsy. *Handbook of Experimental Pharmacology*; 231:285–316.
- Klehm J, Thome-Souza S, Fernández IS, Bergin AM, Bolton J, Harini C, Kadish NE, Libenson M, Peters J, Poduri A, Rotenberg A, Takeoka M, Bourgeois B, Loddenkemper T. (2014) Clobazam: effect on frequency of seizures and safety profile in different subgroups of children with epilepsy. *Pediatric Neurology*. Jul; 51(1):60-6.
- Korff, C.M., Scheffer, I.E.; (2013); Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution; *Current Opinion in Neurology*, 26:163–167
- Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. (2009) Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behaviour*; 14(Suppl. 1):65–73.
- Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. (2001) The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics*; 90:21–34.
- Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. (2003) Neurosteroid modulation of GABAA receptors. *Progress in Neurobiology*; 71:67–80.
- Lancaster E, Dalmau J. (2012) Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology*; 8:380–390.
- LaPenna, P; Tormoehlen, LM (2017) The Pharmacology and Toxicology of Third Generation Anticonvulsant Drugs; *Journal of Medical Toxicology*.; 13, 329–342
- Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. (2015) Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*; 172(20):4790–805.
- Lason, W; Dudra-Jastrzebska, M; Rejdak K; Czuczwar, S (2011) Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update; *Pharmacological Reports*; 63: 271-291
- Lennox WG. (1947) The genetics of epilepsy. *American Journal of Psychiatry*; 103:457–462.

- Lennox WG. (1951) The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *Journal of American Medical Associations* 146:529–536.
- Leon J, Spina E, Diaz FJ. (2013) Clobazam therapeutic drug monitoring: a comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies. *Therapeutic Drug Monitoring* Feb;35(1):30-47.
- Levy RH, Lin HS, Blehaut HM, Tor JA (1983) Pharmacokinetics of stiripentol in normal man: evidence of nonlinearity. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 23(11–12):523–33.
- Lumenlearning.com, acessado 29-09-2021 em: <https://courses.lumenlearning.com/boundless-biology/chapter/how-neurons-communicate/>
- Löscher W, Schmidt D. (2011) Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*; 52: 657-78.
- Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. (2006) The epileptogenic zone: General principles. *Epileptic Disorders*; 8(Suppl. 2). S1-9.v.
- Łukawski, K.; Andres-Mach, M.; Czuczwar, M.; Łuszczki, J.J.; Kruszyński, K.; Czuczwar, S.J. (2018) Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacological Reports*, 70, 284–293.
- Magiorkinis, E, Sidiropoulou, K, Diamantis A (2010) Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity, *Epilepsy & Behavior* 17, 103–108
- Matos, RLA; Spinola, LA; Barboza, LL; Garcia, DR; França, TCC; Affonso, RS (2017) O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia; *Revista Virtual de Química.*, 9 (2), 786-814.
- McNamara JO: (2006) Pharmacotherapy of the epilepsies In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Goodman and Gilman's 11th edition, *McGraw-Hill Medical Publishing Division*, New York, 501–526.
- McTague A, Howell KB, Cross JH, (2016) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurology*; 15:304–316.
- Milovanović JR, Janković SM, Pejčić A, Milosavljević M, Opančina V, Radonjić V, Protrka Z Kostić M (2017) Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18:13, 1381-1389
- Muller C, Morales P, Reggio PH. (2019) Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*; 11:487.
- Nelson LM, Tanner CM, Van Den Eeden S, McGuire VM (2004) Oxford University Press, USA,
- Nichol, K., Stott, C., Jones, N.A., Gray, R., Bazelot, M., & Whalley, B.J. (2019). The proposed multimodal mechanism of action of cannabidiol (CBD) in epilepsy: modulation of intracellular calcium and adenosine-mediated signaling (P5.5-007). *Neurology*, 92.

- Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, Huang Y, Chanteux H, Staelens L, Matagne A, Mathy FX, Mercier J, Stockis A, Carson RE, Klitgaard H, (2016) Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*; 57(2):201–209.
- Niespodziany I, André VM, Leclère N, Hanon E, Ghisdal P, Wolff C. (2015) Brivaracetam differentially affects voltage-gated sodium currents without impairing sustained repetitive firing in neurons. *CNS Neuroscience & Therapeutics*.; 21(3):241–251. doi:10.1111/cns.12347
- Niespodziany I, Rigo JM, Moonen G, Matagne A, Klitgaard H, Wolff C. (2017) Brivaracetam does not modulate ionotropic channels activated by glutamate, γ -aminobutyric acid, and glycine in hippocampal neurons. *Epilepsia*; 58(11):e157–e161. doi:10.1111/epi.13890
- Pack, AM (2019) Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies; *Continuum (Minneapolis, Minn)* ;25 (2, epilepsy):306–321
- Parada A, Soares-da-Silva P. (2002) The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine; *Neurochemistry International* 40:435– 440.
- Patel JK, Kobashigawa JA. (2006) Everolimus: an immunosuppressive agent in transplantation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 7: 1347-55.
- Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E, (2008) Rufinamide: Clinical pharmacokinetics and concentration–response relationships in patients with epilepsy, *Epilepsia*, 49(7):1123–1141
- Plant GT, Sergott RC. (2011) Understanding and interpreting vision safety issues with vigabatrin therapy. *Acta Neurologica Scandinavica*; 124(Suppl. 192):57–71.
- Plosker GL (2012) Stiripentol; *CNS Drugs* 26:993–1001
- Poisson M, Huguet F, Savattier A, Bakri-Logeais F, Narcisse G. (1984) A new type of anticonvulsant, stiripentol: pharmacological profile and neurochemical study. *Arzneimittelforschung*.; 34(2):199–204.
- Pok PR, Mauras M, De Saint Leger MN, Kuhlmann E, Charpenel-Durat C, Navarette C, (2010) Blood concentrations of clobazam and norclobazam in a lethal case involving clobazam, meprobamate and clorazepate. *Legal medicine (Tokyo, Japan)*; 12(6):300–4.
- Potschka H, Löscher W. (2001) In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood–brain barrier of rats. *Epilepsia*; 42: 1231–1240.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, Vries LS, Vinayan KP, Triki CC, Wilmshurst JM, Yamatomo H, Zuberi SM, (2021), The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures, *Epilepsia*; 00:1–14.

- Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* (1985);26(3):268–278.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* (1989);30(4):389–399.
- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* (1981);22(4):489–501.
- Quilichini PP, Chiron C, Ben-Ari Y, Gozlan H. (2006) Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA_A receptor channels. *Epilepsia*; 47(4):704–16
- Ramirez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, Worley PF, Barnes CA. (2006) Integration of new neurons into functional neural networks. *The Journal of Neuroscience*; 26(47):12237–41.
- Riikonen R. (2005) The latest on infantile spasms. *Current Opinion in Neurology*. 18 (2):91-5.
- Rogawski MA. (2011) Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*; 11:56–63.
- Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. (2017) Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy & Behavior*.; 70(Pt B):319–27.
- Rudzinski, L. A., Vélez-Ruiz, N. J., Gedzelman, E. R., Mauricio, E. A., Shih, J. J., Karakis, I. (2016). New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *Journal of Investigative Medicine*, 64(6), 1087–1101.
- Rupp W, Badian M, Christ O, Hajdu P, Kulkarni RD, Taeuber K, et al. (1979) Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*;7 (Suppl 1):51s–7s.
- Russo E, Citraro R, Constanti A, De Sarro G. (2012) The mtor signaling pathway in the brain: focus on epilepsy and epileptogenesis, *Molecular Neurobiology*; 46: 662–681.
- Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. (2014) Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*; 55(1):47–56.
- Sabril, Resumo das Características do Medicamento, acedido a 11-06-2021 em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- San-Juan D, Rodríguez-Méndez DA. (2020) Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales. Un punto de vista neurofisiológico. *Neurología*.
- Sankar R. (2012) GABA(A) receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5-benzodiazepine clobazam. *CNS Drugs*; 26:229–244.

- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–5
- Shimabukuro K, Gibbon F, Kerstetter J, Tinsley C, Ashwal S. (2014) DRESS associated with perampanel administration in a child with drug-resistant epilepsy. *Neurology*; 83(23):2188. 21
- Shneker BF, Fountain NB. (2003) Epilepsy. *Disease-A-Month*; 49(7):426-78.
- Soares-da-Silva P, Pires N, Bonifácio MJ, Loureiro AI, Palma N, Wright LC. (2015) Eslicarbazepine acetate for the treatment of focal epilepsy: an update on its proposed mechanisms of action. *Pharmacology Research & Perspectives.*; 3(2):e00124.
- Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, Kowacs PA, Hong SB, Cheng H, Blum D, Nunes T, Soares-da-Silva P; (2015) Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*; 56(2):244–53.
- Stockis A, Watanabe S, Rouits E, Matsuguma K, Irie S. (2014) Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants: influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*; 29(5):394–9.
- Summers MA, Moore JL, McAuley JW. (2004) Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Annals of Pharmacotherapy*; 38: 1631–1634.
- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S; (2011) ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*; 52 (Suppl 7):S2-S26.
- Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. (2005) An astrocytic basis of epilepsy. *Nature Medicine*; 11(9):973–81.
- van Vliet EA, Aronica E, Redeker S, Boer K, Gorter JA. (2009) Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Mar; 50(3):422-33.
- Verrotti A, Loiacono G, Rossi A, Zaccara G. (2014) Eslicarbazepine acetate: an update on efficacy and safety in epilepsy. *Epilepsy Research*; 108(1):1–10.
- Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, Löscher W (2016) Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*; 131:211–234.
- Villanueva V, Serratosa JM, Guillamon E, Garces M, Giraldez BG, Toledo M, Salas-Puig J, López González FJ, Flores J, Rodríguez-Uranga J, Castillo A, Mauri JA, Camacho JL, López-Gomáriz E, Giner P, Torres N, Palau J, Molins (2014) Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Research*; 108(7):1243–52.

- Vimpat, Resumo das Características do Medicamento, acessado a 25-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_pt.pdf
- WD, Chiron C, Cross JH, (2009); Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*; 50:2147–2153.
- Wheless JW, Phelps SJ. (2013) Clobazam: A newly approved but well-established drug for the treatment of intractable epilepsy syndromes. *Journal of Child Neurology*; 28:219–229.
- White, H., Rho, J., (2010). Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. (1ªed). Professional. Barrow.
- Wood MD, Sands ZA, Vandenplas C, Gillard M. (2018) Further evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia*; 59(9): e147–e151. doi:10.1111/epi.14532
- World Health Organization, acessado a 17-08-2021, em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Yacubian, EM; Targas KS (2014) Crises Epilépticas; Leitura Médica Ltda; Brasil
- Yang J, Shen J. (2009) Elevated endogenous GABA concentration attenuates glutamate-glutamine cycling between neurons and astroglia. *Journal of Neural Transmission*; 116:291–300.
- Yoshimura T, Kawano Y, Arimura N, Kawabata S, Kikuchi A, Kaibuchi K (2005) GSK-3beta regulates phosphorylation of CRMP-2 and neuronal polarity. *Cell* 120:137-149.
- Zaccara G, Schmidt D. (2017) Antiepileptic Drugs in Clinical Development: Differentiate or Die? *Current Pharmaceutical Design*; 23(37):5593-5605.
- Zebinix, Resumo das Características do Medicamento, acessado a 25-05-2021 em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zebinix-epar-product-information_pt.pdf
- Zuardi, A. W. (2008) Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 271.
- Zupanc ML. (2009) Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. *Journal of Child Neurology*; 24(8 Suppl):6S-14S.