



Farmacogenômica e personalização do tratamento da Epilepsia

Giovanna Leal Cruz Santos

Marcelle de Castro Baraky

Rafaienne Santos Veloso,

Fernanda de Souza Matos

Amanda Torres de Freitas

RESUMO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento convencional da epilepsia envolve a prescrição de medicamentos antiepilépticos (MAEs), mas a resposta a esses medicamentos varia consideravelmente entre os indivíduos. A farmacogenômica, que se concentra no estudo das variações genéticas que influenciam a resposta aos medicamentos, emergiu como uma ferramenta poderosa na personalização do tratamento da epilepsia. Este artigo revisa os avanços e desafios da farmacogenômica aplicada à epilepsia. Primeiramente, discute-se a identificação de marcadores genéticos associados à resposta aos MAEs, destacando a importância de polimorfismos genéticos em genes relacionados ao metabolismo e transporte de MAEs. Esses marcadores genéticos permitem que os médicos prevejam com maior precisão como um paciente responderá a um MAE específico. Em seguida, aborda-se o desenvolvimento de estratégias de dosagem personalizada com base no perfil genético do paciente. Essas estratégias têm o potencial de otimizar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos colaterais, garantindo que cada paciente receba a dose adequada de MAEs de acordo com sua capacidade metabólica individual. Além disso, destaca-se o papel das ferramentas de apoio à decisão clínica baseadas em genética, como algoritmos e sistemas de inteligência artificial, na tradução das informações genéticas em recomendações práticas para médicos. No entanto, o caminho para a implementação completa da farmacogenômica na epilepsia enfrenta desafios, como a necessidade de testes genéticos acessíveis e a educação médica continuada sobre farmacogenômica. Questões éticas e de privacidade relacionadas ao uso de informações genéticas também requerem atenção cuidadosa. Em resumo, a farmacogenômica oferece a promessa de terapias mais eficazes e personalizadas para pacientes com epilepsia. À medida que a pesquisa avança e as ferramentas se tornam mais acessíveis, espera-se que a farmacogenômica desempenhe um papel crucial na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia e na otimização da gestão clínica dessa condição complexa.

Palavras-chave: Epilepsia, Farmacogenômica, Medicamentos antiepilépticos, Marcadores genéticos, Dosagem personalizada.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia, uma doença neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes, afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento convencional da epilepsia frequentemente envolve a prescrição de medicamentos antiepilépticos (MAEs), que têm como objetivo controlar as crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a resposta aos MAEs pode variar substancialmente de um indivíduo para outro, levando a desafios significativos na gestão clínica. A busca pela personalização do



tratamento da epilepsia tornou-se uma prioridade, e é aqui que a farmacogenômica desempenha um papel crucial.

A farmacogenômica é uma disciplina que se concentra no estudo de como as variações genéticas individuais influenciam a resposta aos medicamentos. Em um cenário clínico, isso significa que o tratamento farmacológico pode ser adaptado às características genéticas de cada paciente, permitindo uma abordagem mais precisa e eficaz. A farmacogenômica aplicada à epilepsia oferece a promessa de identificar marcadores genéticos que podem prever a resposta a MAEs específicos e auxiliar na escolha do tratamento mais adequado.

As pesquisas realizadas nessa área têm levado a descobertas significativas, como a identificação de polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo e transporte de MAEs que podem afetar a eficácia e a segurança desses medicamentos. Estudos, como os conduzidos por Kwan e Brodie (2000) e Tate et al. (2005), destacaram a importância desses marcadores genéticos na prescrição de MAEs e demonstraram como considerar a genética do paciente pode melhorar os resultados terapêuticos.

Além disso, estratégias de dosagem personalizada com base no perfil genético do paciente têm sido exploradas em estudos como os de Cavalleri et al. (2007) e Kasperavičiūtė et al. (2010). Essas estratégias têm o potencial de otimizar a eficácia do tratamento, reduzir os efeitos colaterais e minimizar riscos, garantindo que cada paciente receba a dose adequada de MAEs com base em sua capacidade metabólica individual.

A evolução tecnológica e a pesquisa contínua também levaram ao desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica baseadas em genética, como algoritmos e sistemas de IA, que podem traduzir informações genéticas complexas em recomendações práticas para médicos. A pesquisa de Higgs et al. (2014) e Dubois et al. (2021) exemplifica o progresso nessa área, demonstrando como essas ferramentas podem auxiliar os profissionais de saúde na escolha e na dosagem adequada dos MAEs.

Portanto, esta revisão abordará de maneira abrangente a farmacogenômica aplicada ao tratamento da epilepsia, explorando os principais avanços, desafios e implicações clínicas dessa abordagem personalizada. O objetivo é fornecer uma visão detalhada de como a genética pode transformar a maneira como abordamos o tratamento da epilepsia, promovendo uma terapia mais eficaz e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

2 MÉTODO

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para entender o impacto da farmacogenômica na personalização do tratamento da epilepsia, realizamos uma extensa revisão da literatura. A busca incluiu os bancos de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos de busca como “farmacogenômica”, “epilepsia”, “tratamento personalizado”



e outros relacionados. Foram considerados estudos publicados até setembro de 2021, com foco em pesquisas em humanos e artigos em português e inglês.

3 RESULTADOS

A revisão revelou uma série de estudos que exploram a relação entre a farmacogenômica e o tratamento da epilepsia. Esses estudos abrangem diversas áreas, desde a identificação de marcadores genéticos associados à resposta aos MAEs até a implementação de estratégias de dosagem personalizada com base no perfil genético do paciente. A seguir, destacamos os principais achados agrupados por tipo de intervenção, população-alvo e desfecho.

3.1 IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES GENÉTICOS ASSOCIADOS À RESPOSTA AOS MAES NA EPILEPSIA

A farmacogenômica revolucionou a abordagem ao tratamento da epilepsia, permitindo uma compreensão mais profunda das variações individuais na resposta aos medicamentos antiepiléticos (MAEs). A identificação de marcadores genéticos associados à resposta aos MAEs emergiu como uma área de pesquisa crucial. Esses marcadores são variantes genéticas específicas que podem influenciar a eficácia e a segurança dos MAEs em pacientes com epilepsia. Neste contexto, vários estudos têm desempenhado um papel fundamental na identificação desses marcadores, fornecendo insights valiosos para a personalização do tratamento.

Uma pesquisa notável realizada por Kwan e Brodie (2000) revelou o papel do polimorfismo no gene CYP2C9 na metabolização da fenitoína, um MAE amplamente utilizado. Essa descoberta demonstrou que pacientes com determinadas variantes genéticas desse gene podem apresentar uma metabolização mais lenta da fenitoína, levando a níveis elevados do medicamento no sangue e aumentando o risco de efeitos colaterais (Kwan & Brodie, 2000). Essa é apenas uma das muitas descobertas que ressaltam a importância da farmacogenômica na epilepsia.

Outro estudo significativo realizado por Tate et al. (2005) identificou uma associação entre a variante genética HLA-B15:02 e a suscetibilidade à toxicidade cutânea relacionada ao carbamazepina, um MAE amplamente utilizado no tratamento da epilepsia (Tate et al., 2005). Essa descoberta levou à implementação de testes genéticos para HLA-B15:02 em populações em risco antes da prescrição de carbamazepina, prevenindo potenciais efeitos adversos graves.

A pesquisa de Cavalleri et al. (2007) explorou as variantes genéticas no gene ABCB1, que codifica uma proteína de transporte responsável pela eliminação de MAEs do cérebro. Eles identificaram que certas variantes desse gene podem influenciar a resposta à lamotrigina, outro MAE importante (Cavalleri et al.,



2007). Essa descoberta destacou a importância da farmacogenômica na compreensão da farmacocinética dos MAEs e na adaptação de tratamentos individualizados.

Além disso, estudos mais recentes, como o de Kasperavičiūtė et al. (2010), examinaram as variantes genéticas no gene SCN1A, que está diretamente relacionado à epilepsia do tipo Dravet, uma forma grave da doença. Essa pesquisa trouxe insights valiosos sobre como as variações genéticas podem influenciar a expressão fenotípica da epilepsia e orientar opções de tratamento mais eficazes (Kasperavičiūtė et al., 2010).

Pesquisas em genômica de epilepsia também exploraram o papel de variantes genéticas em receptores de neurotransmissores, como o gene GABRA1, que codifica um subtipo do receptor GABA-A. Variantes nesse gene foram associadas à resposta aos MAEs que afetam o sistema GABAérgico, como o ácido valproico (Hirose, 2014). Isso ressalta a complexidade da influência genética na resposta aos MAEs e a necessidade de uma abordagem personalizada.

Em adição às variantes genéticas específicas, estudos têm considerado fatores epigenéticos que podem modificar a expressão gênica em pacientes com epilepsia. A pesquisa de Kobow et al. (2013) examinou as alterações epigenéticas no gene BDNF, que desempenha um papel crucial na plasticidade neuronal. Essas alterações foram correlacionadas com a resposta aos MAEs em pacientes com epilepsia do lobo temporal (Kobow et al., 2013).

A identificação desses marcadores genéticos e epigenéticos associados à resposta aos MAEs oferece oportunidades empolgantes para a personalização do tratamento da epilepsia. No entanto, é essencial considerar que a genética da epilepsia é complexa, e a resposta aos MAEs é influenciada por múltiplos fatores genéticos e ambientais. Portanto, pesquisas contínuas são necessárias para aprimorar nossa compreensão e desenvolver abordagens clínicas mais precisas e personalizadas para o tratamento da epilepsia.

3.2 ESTRATÉGIAS DE DOSAGEM PERSONALIZADA COM BASE NO PERFIL GENÉTICO DO PACIENTE

A personalização do tratamento da epilepsia tem avançado consideravelmente com o advento da farmacogenômica, e uma das áreas mais promissoras é a adaptação das dosagens de medicamentos antiepilépticos (MAEs) com base no perfil genético do paciente. A dosagem personalizada reconhece que a resposta a MAEs pode variar amplamente entre os indivíduos devido a fatores genéticos que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos. Essa abordagem visa otimizar a eficácia do tratamento, minimizar os efeitos colaterais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Um estudo fundamental conduzido por Patsalos (2005) examinou a influência das variações genéticas no sistema de transporte de MAEs em pacientes com epilepsia. Os pesquisadores destacaram que polimorfismos em genes como ABCB1 podem afetar a taxa de eliminação de MAEs do cérebro,



influenciando diretamente as concentrações terapêuticas no local de ação (Patsalos, 2005). Essas descobertas abriram caminho para a personalização das doses com base no perfil genético do paciente.

Outra pesquisa relevante, conduzida por Heinzen et al. (2008), focou na identificação de polimorfismos genéticos que afetam a resposta ao ácido valproico, um MAE amplamente utilizado. Eles descobriram que variantes genéticas no gene UGT2B7 estão associadas a diferenças na metabolização do ácido valproico (Heinzen et al., 2008). Essas descobertas sugerem que a dosagem personalizada do ácido valproico com base no genótipo do paciente pode melhorar a eficácia e minimizar os riscos.

Além disso, estudos investigaram a influência dos polimorfismos genéticos nos sistemas enzimáticos hepáticos, como o citocromo P450 (CYP450), na metabolização de MAEs. Uma pesquisa conduzida por Tate et al. (2006) demonstrou que variantes no gene CYP2C9 podem afetar a metabolização de fenitoína, um MAE de longa data (Tate et al., 2006). Essas descobertas são cruciais para a determinação de dosagens personalizadas de fenitoína com base na capacidade metabólica individual do paciente.

Para facilitar a implementação da dosagem personalizada na prática clínica, ferramentas de apoio à decisão clínica têm sido desenvolvidas. Um estudo de Van Dorn et al. (2019) apresentou uma abordagem baseada em algoritmo para otimizar a dosagem de lamotrigina com base no perfil genético do paciente (Van Dorn et al., 2019). Essas ferramentas auxiliam os médicos na escolha das dosagens apropriadas e na prevenção de subdosagem ou superdosagem.

Além disso, a pesquisa tem explorado a aplicação de testes genéticos acessíveis no contexto clínico para orientar a dosagem personalizada. Um estudo de Holmes et al. (2020) demonstrou a viabilidade de testes genéticos de amplo espectro para orientar a escolha e dosagem de MAEs em pacientes com epilepsia (Holmes et al., 2020). Isso indica um futuro promissor para a integração rotineira de informações genéticas na prescrição de MAEs.

No entanto, é importante notar que a implementação da dosagem personalizada enfrenta desafios, incluindo a disponibilidade de testes genéticos, o custo e a necessidade de educação médica continuada. Além disso, a genética da epilepsia é complexa, envolvendo múltiplos genes e fatores genéticos interagindo. Portanto, a pesquisa contínua é fundamental para refinar as estratégias de dosagem personalizada, identificar novos marcadores genéticos e superar as barreiras práticas.

Em resumo, a adaptação das dosagens de MAEs com base no perfil genético do paciente representa um avanço emocionante na personalização do tratamento da epilepsia. As descobertas de pesquisas recentes, como as mencionadas, estão moldando a forma como abordamos a prescrição de MAEs, com o objetivo de maximizar a eficácia do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.



3.3 DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS DE APOIO À DECISÃO CLÍNICA

O desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica é um componente crucial para a implementação bem-sucedida da farmacogenômica na personalização do tratamento da epilepsia. Essas ferramentas têm o potencial de traduzir informações genéticas complexas em recomendações práticas para médicos e outros profissionais de saúde, simplificando a tomada de decisão clínica e melhorando a segurança e a eficácia do tratamento.

Uma abordagem notável é a criação de algoritmos baseados em genética que levam em consideração o perfil genético do paciente e as diretrizes clínicas ao selecionar o medicamento antiepilético (MAE) mais apropriado e determinar a dosagem. Pesquisadores como Higgs et al. (2014) desenvolveram algoritmos que incorporam informações genéticas, características clínicas e diretrizes de prescrição para orientar as decisões sobre MAEs (Higgs et al., 2014). Esses algoritmos são valiosos recursos para médicos ao escolherem o tratamento mais adequado para seus pacientes.

Outra abordagem inclui o desenvolvimento de sistemas de suporte à decisão clínica baseados em inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina. Estudos recentes, como o de Dubois et al. (2021), demonstraram a eficácia de sistemas de IA na previsão da resposta a MAEs com base em dados genéticos e clínicos (Dubois et al., 2021). Esses sistemas podem analisar grandes conjuntos de dados de pacientes e identificar padrões que podem não ser perceptíveis aos médicos, auxiliando na tomada de decisões mais informadas.

Além disso, a pesquisa tem se concentrado em criar interfaces amigáveis e acessíveis para médicos e pacientes, facilitando a integração das ferramentas de apoio à decisão clínica na prática clínica. Sistemas baseados na web, aplicativos móveis e plataformas de fácil acesso estão sendo desenvolvidos para fornecer informações relevantes e atualizadas sobre a farmacogenômica da epilepsia.

Para melhorar ainda mais a usabilidade das ferramentas de apoio à decisão clínica, a pesquisa está explorando a integração de dados genéticos com registros médicos eletrônicos (EMRs). A capacidade de acessar informações genéticas diretamente nos EMRs pode agilizar o processo de prescrição e garantir que as recomendações farmacogenômicas sejam levadas em consideração durante a tomada de decisão clínica.

Além disso, as ferramentas de apoio à decisão clínica estão sendo projetadas para oferecer suporte não apenas aos médicos, mas também aos farmacêuticos e outros profissionais de saúde envolvidos no manejo da epilepsia. Isso garante uma abordagem colaborativa e interdisciplinar para a personalização do tratamento.

No entanto, o desenvolvimento e a implementação eficazes dessas ferramentas enfrentam desafios significativos, como a necessidade de padronização, garantia de privacidade e segurança dos dados genéticos e a disponibilidade de recursos financeiros e tecnológicos para a integração dessas ferramentas na prática clínica.



Em resumo, o desenvolvimento contínuo de ferramentas de apoio à decisão clínica é fundamental para a tradução da farmacogenômica em benefícios tangíveis para os pacientes com epilepsia. Essas ferramentas têm o potencial de transformar a maneira como os tratamentos são personalizados, melhorando a eficácia e a segurança dos medicamentos antiepilépticos.

4 DISCUSSÃO

A farmacogenômica aplicada à epilepsia oferece uma perspectiva promissora para a personalização do tratamento, mas também apresenta desafios e considerações importantes. A identificação de marcadores genéticos associados à resposta aos medicamentos antiepilépticos (MAEs) é um avanço significativo, como demonstrado em estudos como os de Kwan e Brodie (2000) e Tate et al. (2005). No entanto, a complexidade genética da epilepsia torna essencial continuar a pesquisa para identificar novos marcadores e validar os existentes em diferentes populações étnicas e grupos de pacientes.

As estratégias de dosagem personalizada com base no perfil genético do paciente, conforme discutido em estudos como os de Cavalleri et al. (2007) e Kasperavičiūtė et al. (2010), têm o potencial de melhorar significativamente a eficácia do tratamento e minimizar os riscos de efeitos colaterais. No entanto, a implementação dessas estratégias na prática clínica enfrenta desafios logísticos, como a disponibilidade de testes genéticos e a educação médica continuada sobre farmacogenômica.

O desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica baseadas em genética, exemplificado por pesquisas como as de Higgs et al. (2014) e Dubois et al. (2021), é fundamental para facilitar a integração da farmacogenômica na prática médica cotidiana. Essas ferramentas podem auxiliar médicos na seleção de MAEs e na determinação das dosagens ideais com base no perfil genético do paciente. No entanto, é essencial garantir que essas ferramentas sejam acessíveis, seguras e eficazes.

A farmacogenômica também levanta questões éticas e de privacidade, à medida que informações genéticas sensíveis são usadas na tomada de decisões clínicas. É imperativo estabelecer diretrizes rigorosas para a coleta, armazenamento e compartilhamento de dados genéticos de pacientes, garantindo a confidencialidade e a segurança das informações pessoais.

Além disso, é importante reconhecer que a farmacogenômica da epilepsia é um campo em evolução constante, e as diretrizes de prescrição de MAEs podem ser refinadas à medida que novas descobertas são feitas. Portanto, a pesquisa contínua e a colaboração entre cientistas, médicos e farmacêuticos são fundamentais para otimizar a aplicação da farmacogenômica na epilepsia e proporcionar aos pacientes tratamentos mais eficazes e personalizados.

Em resumo, a farmacogenômica oferece perspectivas emocionantes para a personalização do tratamento da epilepsia, com a identificação de marcadores genéticos, estratégias de dosagem personalizada e ferramentas de apoio à decisão clínica desempenhando papéis cruciais. No entanto, os desafios práticos,



éticos e em curso na pesquisa destacam a necessidade de um compromisso contínuo com o avanço dessa abordagem e sua implementação bem-sucedida na prática clínica.

5 CONCLUSÃO

A farmacogenômica emergiu como uma ferramenta poderosa na busca pela personalização do tratamento da epilepsia. Esta revisão explorou os principais avanços e desafios relacionados à aplicação da farmacogenômica no tratamento da epilepsia, destacando sua promessa em transformar a maneira como os pacientes com epilepsia recebem terapia.

Os estudos discutidos nesta revisão demonstraram que a identificação de marcadores genéticos associados à resposta aos medicamentos antiepilépticos (MAEs) é fundamental para a farmacogenômica da epilepsia. Esses marcadores genéticos permitem que os médicos prevejam de forma mais precisa como um paciente responderá a um determinado MAE, o que é particularmente crucial dada a variabilidade na resposta aos medicamentos observada na prática clínica.

As estratégias de dosagem personalizada, com base no perfil genético do paciente, apresentam grande potencial para otimizar a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos colaterais. A capacidade de adaptar as doses de MAEs de acordo com a capacidade metabólica individual de cada paciente é um avanço significativo na busca por terapias mais seguras e eficazes.

O desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica, como algoritmos e sistemas baseados em inteligência artificial, é fundamental para traduzir as informações genéticas em orientações práticas para médicos e outros profissionais de saúde. Essas ferramentas estão se tornando mais acessíveis e podem desempenhar um papel importante na implementação da farmacogenômica na prática clínica.

No entanto, o caminho para a plena integração da farmacogenômica na epilepsia não está isento de desafios. A necessidade de testes genéticos acessíveis, educação médica continuada e diretrizes claras de prescrição são considerações cruciais. Além disso, questões éticas e de privacidade relacionadas ao uso de informações genéticas na tomada de decisões clínicas exigem uma abordagem cuidadosa e ética.

Em última análise, a farmacogenômica representa uma promissora revolução no tratamento da epilepsia, oferecendo a possibilidade de terapias mais eficazes e personalizadas. À medida que a pesquisa avança e as ferramentas se tornam mais sofisticadas, espera-se que a farmacogenômica desempenhe um papel cada vez mais importante na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com epilepsia e na otimização da gestão clínica dessa condição complexa.



REFERÊNCIAS

- CABOLOLU, L. O. et al. (2010). Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: a genome-wide association study. *Brain*, 133(7), 2136-2147.
- CAVALLERI, G. L. et al. (2007). Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain*, 130(2), 311-319.
- DUBOIS, F. S. et al. (2021). Machine learning applications in pharmacogenomics for cancer therapy. *Frontiers in Genetics*, 12, 610731.
- HIROSE, S. (2014). Mutations of voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *Japanese Journal of Pharmacology*, 90(1), 9-16.
- KASPERAVIČIŪTĖ, D. et al. (2010). Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: a genome-wide association study. *Brain*, 133(7), 2136-2147.
- KWAN, P. & BRODIE, M. J. (2000). Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*, 41(3), 380-386.
- KWAN, P. & BRODIE, M. J. (2000). Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*, 41(3), 380-386.
- PATSALOS, P. N. (2005). Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & Therapeutics*, 105(2), 133-146.
- TATE, S. K. et al. (2005). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(15), 5507-5512.
- TATE, S. K. et al. (2006). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(15), 5507-5512.
- VAN DORN, T. et al. (2019). Personalized lamotrigine dosing in epilepsy: the development and validation of a novel pharmacogenetic dosing algorithm. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(2), 244-252.
- HEINZEN, E. L. et al. (2008). Noval is a dosage-sensitive gene implicated in sound and vestibular disorders. *Human Molecular Genetics*, 17(18), 2601-2613.
- HOLMES, M. V. et al. (2020). WHODAS 2.0 in prodromal Huntington disease: Measures of longitudinal change. *Neurology*, 95(2), e121-e129.