

ANÁLISE FARMACOGENÉTICA DE ANTIEPILÉPTICOS DA RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

PHARMACOGENETIC ANALYSIS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS FROM THE NATIONAL LIST OF ESSENTIAL DRUGS

Bárbara Paranhos Silva, Valter Garcia Santos, Daniel Siquieroli Vilas Boas

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia

E-mail para contato: paranhos.silva27@gmailcom

RESUMO – A epilepsia é a doença neurológica crônica mais comum e, embora os antiepiléticos controlem as crises, falhas terapêuticas e efeitos adversos são frequentes. A farmacogenética surge como ferramenta para personalizar o tratamento. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos antiepiléticos incluídos na RENAME 2024. Foram selecionados artigos na base PubMed (2014–2024) que relacionavam farmacogenética aos antiepiléticos da RENAME. Foram identificadas variantes em genes como ABCB1, ABCC2, SCN1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A4, UGT2B7 e NAT2, associadas a resistência, reações adversas e ajuste de dose. A incorporação de testes farmacogenéticos no SUS pode aumentar a eficácia, reduzir riscos e melhorar qualidade de vida aos pacientes epiléticos.

Palavras-chave: Antiepiléticos, farmacogenética, RENAME

***ABSTRACT** – Epilepsy is the most common chronic neurological disorder and, although antiepileptic drugs control seizures, therapeutic failures and adverse effects are frequent. Pharmacogenetics emerges as a tool to personalize treatment. This study aimed to conduct a literature review on the antiepileptic drugs included in RENAME 2024. Articles were selected from the PubMed database (2014–2024) that related pharmacogenetics to RENAME-listed antiepileptics. Variants were identified in genes such as ABCB1, ABCC2, SCN1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A4, UGT2B7, and NAT2, associated with resistance, adverse reactions, and dose adjustment. The incorporation of pharmacogenetic testing into the Brazilian Unified Health System (SUS) may increase efficacy, reduce risks, and improve the quality of life of patients with epilepsy.*

Keywords: Antiepileptics, pharmacogenetics, RENAME

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é a doença neurológica crônica mais comum, afetando pessoas de todas as idades, cerca de 50 milhões de pessoas no mundo convivem com a doença, totalizando quase 1% da população mundial, sendo que cerca de 80% delas vivem em países em desenvolvimento de baixa e média renda (WHO, 2024; Urzi Brancati et al., 2023).

O tratamento farmacológico da epilepsia tem como base o uso de medicamentos antiepiléticos, visam controlar ou reduzir a frequência das crises, mas não curam a doença. A decisão de iniciar um tratamento para epilepsia deve ser individualizada, levando em conta o risco de recorrência, a idade, sexo, tipo de crise, as comorbidades e interações com outros medicamentos em uso (Franco; Perucca, 2015; (Perucca; Scheffer; Kiley, 2018).

Os medicamentos antiepiléticos podem causar diversas reações adversas, sendo assim deve-se priorizar a monoterapia, iniciando o medicamento com doses baixas e aumentando de maneira lenta até que se atinja a menor dose suficiente para controle das crises, minimizando a toxicidade dos medicamentos. Além disso há a variabilidade de eficácia do tratamento, o que reforça a importância de compreender os fatores que influenciam a resposta individual a esses fármacos (Raspall-Chaure; Neville; Scott, 2008).

Falhas no tratamento medicamentoso e reações adversas resultam em morbidade crescente e mortes em excesso. O avanço de perfis genéticos que preveem a eficácia, toxicidade ou possíveis reações adversas a medicamentos podem trazer diversos benefícios à clínica, permitindo que os médicos selecionem os fármacos dos quais o paciente mais se beneficiará, com maior probabilidade de sucesso na terapia, evitar eventos adversos e ajustar dosagens para otimizar o tratamento, reduzindo riscos ao paciente.

Os medicamentos antiepiléticos, dependendo do seu mecanismo de ação podem ser classificados em quatro categorias principais: (i) moduladores de canais iônicos dependentes de voltagem; (ii) moduladores de liberação de neurotransmissores; (iii) intensificadores da transmissão GABAérgica; e (iv) inibidores da transmissão glutamatérgica (Guery; Rheims, 2021).

A variabilidade genética pode afetar a terapia medicamentosa de duas formas. O primeiro diz respeito a alterações farmacocinéticas, que modificam a absorção, distribuição, metabolização ou excreção do fármaco pelo organismo. O segundo refere-se a variações farmacodinâmicas, as quais afetam a resposta biológica ao medicamento (McInnes, 2016).

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) consiste no processo de seleção e padronização de medicamentos destinados ao tratamento de doenças ou de agravos no Sistema Único de Saúde (SUS). Sua elaboração está alinhada aos princípios doutrinários fundamentais do SUS da universalidade, da equidade e da integralidade, representando o conjunto de medicamentos oferecidos pelas políticas públicas para atender às necessidades terapêuticas da população brasileira frente às diversas patologias e condições de saúde. A lista deve ser construída a partir de uma avaliação que considere as informações de eficácia, efetividade, segurança, custo, disponibilidade, entre outros critérios, obtidas a partir das melhores evidências científicas disponíveis. Os medicamentos presentes na RENAME são dispensados em todo âmbito nacional, exercendo significativa influência na saúde pública brasileira devido ao grande número de pacientes atendidos. A RENAME apresenta 12 medicamentos classificados como antiepiléticos, conforme Quadro (1) (Brasil, 2024).

Quadro 1 - Antiepiléticos presentes na RENAME

Denominação Comum Brasileira	Código ATC	Denominação Comum Brasileira	Código ATC
Ácido valproico	N03AG01	Gabapentina	N02BF01
Carbamazepina	N03AF01	Lamotrigina	N03AX09
Clonazepam	N03AE01	Levetiracetam	N03AX14
Etossuximida	N03AD01	Primidona	N03AA03
Fenitoína	N03AB02	Topiramato	N03AX11
Fenobarbital	N03AA02	Vigabatrina	N03AG04

Fonte: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2024 (Brasil, 2024).

Embora estes medicamentos melhorem o prognóstico para a maioria dos pacientes afetados pela epilepsia, 20% a 30% dos indivíduos não ficam livres das crises convulsivas, mesmo quando tratados com múltiplos medicamentos. Vários fatores podem ser abordados para explicar parcialmente a resistência aos medicamentos, como início precoce da epilepsia, tipo de convulsão, dosagem subótima, baixa adesão ao medicamento, abuso de álcool e alta frequência

de convulsões no período de avaliação diagnóstica. (Urzi Brancati et al., 2023) Além disso, foi sugerido que fatores genéticos podem contribuir para essa variabilidade nos resultados clínicos (Franco; Perucca, 2015).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar um levantamento em artigos científicos sobre os medicamentos antiepiléticos incluídos na RENAME 2024 que possuam dados farmacogenéticos relevantes, tais como polimorfismos genéticos associados à eficácia, metabolismo, toxicidade, reações adversas e resposta terapêutica. Busca-se identificar os principais genes envolvidos nas interações com esses fármacos e, a partir disso, destacar os medicamentos que exigem maior monitorização e individualização da dose, visando a implementação de terapias personalizadas no âmbito do SUS.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste estudo, foi realizada uma revisão bibliográfica na base de dados PubMed. As palavras-chave utilizadas foram "pharmacogenetics" (farmacogenética) e o nome do fármaco em inglês, ambas inseridas entre aspas e combinadas por meio do operador booleano AND, com o objetivo de refinar os resultados para artigos que abordassem a interseção entre os dois termos. Os resultados foram filtrados para incluir apenas artigos com texto completo disponível gratuitamente ("Free full text") e publicados no período de 2014 a 2024, garantindo assim a atualidade da revisão e o acesso completo aos artigos.

Como critérios de exclusão, foram descartados estudos que não demonstravam relação direta com farmacogenética ou que não abordavam diretamente o medicamento analisado, sendo considerados irrelevantes para os objetivos do estudo.

Após a seleção dos artigos, foi conduzida uma leitura crítica e análise temática do conteúdo, com o objetivo de identificar sistematicamente os polimorfismos genéticos de relevância clínica associados aos antiepiléticos da RENAME 2024, avaliando seu impacto na eficácia terapêutica, no metabolismo e no perfil de segurança. Os resultados foram organizados em tabelas comparativas, destacando as associações farmacogenéticas mais consistentes e suas implicações para a prática clínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ácido valpróico, embora seja considerado o medicamento antiepilético de primeira escolha para o tratamento de crianças com epilepsia (Ritter et al., 2024), apresenta importante influência de variações genéticas em sua resposta terapêutica. Polimorfismos em genes transportadores, como ABCB1 e ABCC2, estão associados tanto a alterações significativas no clearance oral (CL/F) do fármaco (Shen et al., 2022) quanto a maior risco de resistência ao tratamento e incidência de reações adversas. (Iannaccone et al., 2021) Polimorfismos no gene ABCB1 também influenciam a resposta terapêutica ao fenobarbital, entando associado à resistência farmacológica, o que dificulta a resposta clínica esperada, contribuindo para a farmacoresistência. (Riva et al., 2023)

Variantes nos genes CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A4, UGT2B7 e NAT2 influenciam significativamente a depuração e concentração plasmática de fármacos como ácido valproico, fenitoína, clonazepam, fenobarbital e primidona, afetando diretamente sua eficácia e segurança. Indivíduos considerados metabolizadores lentos, como portadores dos alelos *CYP2C9 2/3 e CYP2C19 2/3, têm os riscos aumentados para a toxicidade e aumento das reações adversas (Iannaccone et al., 2021; Tóth et al., 2016; Riva et al., 2023; Karnes et al., 2021; Dean; Kane, 2016).

O clonazepam, além de apresentar variações na enzima CYP3A4, também tem influência do gene NAT2 é altamente polimórfico e classifica os indivíduos em acetiladores rápidos e lentos. Embora o genótipo NAT2 não altere diretamente a concentração plasmática do clonazepam, ele afeta a depuração do 7-amino-clonazepam, metabólito que pode se acumular em pacientes acetiladores lentos, esse acúmulo pode interferir na ação do fármaco ao competir pelo receptor GABA_A e aumentar o risco de sintomas de abstinência durante a retirada do tratamento (Tóth et al., 2016).

Reações de hipersensibilidade induzidas por medicamentos são relativamente comuns, podendo variar desde manifestações leves, como exantema maculopapular (EMP), até quadros graves e potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), entre os antiepiléticos que causam essas reações temos a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital. os alelos HLA-B*15:02, HLA-A*31:01 e HLA-B*51:01 apresentam forte correlação com essas reações, sendo o alelo HLA-B*51:01 mais prevalente em populações asiáticas e do

Orientes Médio, reforçando a necessidade de triagem genética prévia ao uso desses medicamentos em regiões com alta prevalência deste marcador (Dean, 2012; Karnes et al., 2021; Dean; Kane, 2016; Dashti et al., 2024).

A eficácia da etossuximida pode ser influenciada por variantes genéticas nos genes que codificam canais de cálcio tipo T. Em particular polimorfismos no gene CACNA1H, que foram significativamente mais frequentes em crianças que não responderam ao tratamento com etossuximida, já variantes no gene CACNA1I também foi associada a menor controle de crises (Glauser et al., 2017).

O LAT1 é um transportador responsável pela entrada da gabapentina no sistema nervoso central. Variações genéticas nesse gene podem influenciar significativamente a resposta terapêutica ao tratamento. Pacientes com genótipos AA apresentam uma menor resposta clínica à gabapentina, quando comparados aos portadores dos genótipos AG ou GG, reduzindo a disponibilidade da gabapentina no sistema nervoso central, prejudicando a eficácia do tratamento. Diante disso, indivíduos com esse perfil genético podem exigir ajustes na dose ou até a substituição do medicamento, a fim de alcançar maior eficácia no tratamento (Shaheen et al., 2021). Polimorfismos no gene UGT2B7, responsáveis pela glucuronidação da lamotrigina, podem influenciar significativamente sua depuração plasmática, afetando tanto a concentração sistêmica quanto a biodisponibilidade no sistema nervoso central, influenciando na eficácia e a segurança do tratamento (Milosheska, Grabnar, Vovk, 2016).

Nenhum polimorfismo individual foi associado às reações adversas ao levetiracetam, no entanto foi identificado que pacientes que desenvolveram reações psicóticas ao levetiracetam apresentaram uma pontuação de risco poligênico (PRS) significativamente mais alto para esquizofrenia, quando comparados aos controles, a PRS é um método usado para avaliar a carga cumulativa de variantes genéticas comuns associadas a uma doença ou característica em um indivíduo (Campbell et al., 2022).

O gene GRIK1 codifica uma subunidade dos receptores do tipo kainato, que são alvos indiretos do topiramato, polimorfismos nesse gene podem apresentar variações na eficácia terapêutica e no perfil de reações adversas. Pacientes com o genótipo AA podem não apresentar resposta terapêutica eficaz ao topiramato em relação aos portadores dos genótipos CC e CA. Diante disso, esses pacientes podem necessitar de ajustes de dose ou substituição por outro fármaco (Lieberman et al., 2020). Já para a vigabatrina, embora estudos tenham sido feitos, ainda

não é possível relacionar fatores farmacogenéticos a efeitos adversos ou na eficácia do fármaco (Kinirons et al., 2006). Todos esses achados estão resumidos no Quadro (2).

Quadro 2 - Principais achados farmacogenéticos dos antiepiléticos da RENAME 2024

Fármaco	Achados farmacogenéticos	Implicação clínica
Ácido Valpróico	Polimorfismos associados à redução ou aumento da depuração e risco de neurotoxicidade	Necessidade de ajuste de dose; Monitoramento de efeitos adversos
Carbamazepina	Polimorfismos associados a reações cutâneas graves, como SSJ, NET e DRESS	Triagem genética recomendada antes do início do tratamento
Clonazepam	Polimorfismos associados à alteração no metabolismo do fármaco e de seu metabólito ativo	Monitoramento de efeitos adversos e possíveis sintomas de abstinência
Etossuximida	Polimorfismo associado à redução na eficácia do tratamento	Necessidade de escolha de outro medicamento
Fenitoína	Polimorfismos associados à metabolização reduzida e maior risco de hipersensibilidade	Necessidade de ajuste de dose; Triagem genética recomendada antes do início do tratamento
Fenobarbital	Polimorfismos associados à metabolização reduzida e maior risco de hipersensibilidade	Necessidade de ajuste de dose; Triagem genética recomendada antes do início do tratamento
Gabapentina	Polimorfismos associados à biodisponibilidade no sistema nervoso central.	Possível necessidade de ajuste de dose ou troca de medicamento
Lamotrigina	Polimorfismos associados à redução ou aumento da depuração	Necessidade de ajuste de dose;
Levetiracetam	Pontuação de risco poligênico mais alto para esquizofrenia associado a reações adversas neuropsiquiátricas	Monitoramento de efeitos adversos
Primidona	Polimorfismos associados à metabolização reduzida	Necessidade de ajuste de dose;
Topiramato	Polimorfismos associados à diferentes respostas celulares	Possível necessidade de ajuste de dose ou troca de medicamento
Vigabatrina	Nenhum polimorfismo específico identificado como preditor de risco ou efeitos relacionados à eficácia	Triagem genética não é recomendada atualmente.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

4 CONCLUSÃO

A análise farmacogenética dos antiepiléticos presentes na RENAME 2024 evidenciou que variantes genéticas influenciam de forma significativa a eficácia, a segurança e o metabolismo desses medicamentos. Diversos polimorfismos foram associados a alterações na depuração, na concentração plasmática e na ocorrência de reações adversas, especialmente os relacionados às enzimas metabolizadoras, aos transportadores de fármacos e ao sistema HLA.

Esses achados reforçam a importância da incorporação de testes genéticos na prática clínica, especialmente no âmbito do SUS, onde a personalização do tratamento pode melhorar os desfechos terapêuticos e reduzir custos associados a falhas terapêuticas e hospitalizações. A testagem genética prévia pode permitir ajustes de dose mais precisos, prevenir reações adversas graves, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, e aumentar a taxa de sucesso terapêutico, especialmente em pacientes com resistência ao tratamento.

Entretanto, foi observado que ainda há lacunas na literatura científica em relação à farmacogenética de alguns fármacos da RENAME, como gabapentina, vigabatrina e topiramato, o que aponta para a necessidade de novos estudos.

Dessa forma, este trabalho contribui para a compreensão das interações entre variantes genéticas e antiepiléticos, destacando o potencial da farmacogenética para transformar o tratamento da epilepsia no Brasil, promovendo avanços rumo a uma medicina mais individualizada, eficiente e humanizada no tratamento da epilepsia.

5 REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2024**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

CAMPBELL, C. et al. A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam. **Epilepsia**, v. 63, n. 6, p. 1563–1570, abr. 2022.

DASHTI, M. et al. HLA-B allele frequencies and implications for pharmacogenetics in the Kuwaiti population. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 11 out. 2024.

DEAN, L.; KANE, M. Phenytoin Therapy and *HLA-B*15:02* and *CYP2C9* Genotype. **Medical Genetics Summaries**, Summer 2016.

DEAN, L. **Carbamazepine Therapy and HLA Genotype**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520367/>>.

FRANCO, V.; PERUCCA, E. The pharmacogenomics of epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1161–1170, 27 ago. 2015.

GLAUSER, T. A. et al. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. **Annals of neurology**, v. 81, n. 3, p. 444–453, 2017.

GUERY, D.; RHEIMS, S. Is the mechanism of action of antiseizure drugs a key element in the choice of treatment? **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 35, n. 3, p. 552–563, 28 out. 2020.

IANNACCONE, T. et al. Pharmacogenetics of Carbamazepine and Valproate: Focus on Polymorphisms of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 3, p. 204, 1 mar. 2021.

KARNES, J. H. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 2, 11 ago. 2020.

KINIRONS, P. et al. A pharmacogenetic exploration of vigabatrin-induced visual field constriction. **Epilepsy research**, v. 70, n. 2-3, p. 144–52, ago. 2006.

LIEBERMAN, R. et al. Molecular Correlates of Topiramate and GRIK1 rs2832407 Genotype in Pluripotent Stem Cell–Derived Neural Cultures. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 44, n. 8, p. 1561–1570, ago. 2020.

MILOSHESKA, D. et al. Pharmacokinetics of lamotrigine and its metabolite N-2-glucuronide: Influence of polymorphism of UDP-glucuronosyltransferases and drug transporters. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 2, p. 399–411, 29 maio 2016.

MCINNES, R. R. R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. Pin edição ed. [s.l.] GEN Guanabara Koogan, 2016.

PERUCCA, P.; SCHEFFER, I. E.; KILEY, M. The management of epilepsy in children and adults. **Medical Journal of Australia**, v. 208, n. 5, p. 226–233, mar. 2018.

RASPALL-CHAURE, M.; NEVILLE, B. G.; SCOTT, R. C. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 1, p. 57–69, jan. 2008.

RITTER, J. et al. **Rang and Dale's Pharmacology**. 10. ed. Edinburgh: Elsevier, 2024.

RIVA, A. et al. A real-life pilot study of the clinical application of pharmacogenomics testing on saliva in epilepsy. **Epilepsia open**, v. 8, n. 3, p. 1142–1150, 15 maio 2023.

SHAHEEN, A. et al. Influence of single nucleotide polymorphism of LAT1 on therapeutic response to gabapentinoids in Pakistani patients with neuropathic pain. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 128, n. 3, p. 503–510, 1 mar. 2021.

SHEN, X. et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis and dose optimization of valproic acid in Chinese southern children with epilepsy: Effect of ABCB1 gene polymorphism. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, 25 nov. 2022.

TÓTH, K. et al. Optimization of Clonazepam Therapy Adjusted to Patient's CYP3A Status and NAT2 Genotype. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 12, 17 set. 2016.

URZÌ BRANCATI, V. et al. Polymorphisms Affecting the Response to Novel Antiepileptic Drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2535, 1 jan. 2023.

WHO. **Epilepsy**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>>.