



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Dravet: Revisão Sistemática da Terapêutica e Perspetivas Futuras

João Diogo Tanque de Jesus

Orientado por:

Prof. Doutor António Levy Gomes

Co-Orientado por:

Dra. Sofia Quintas

Julho'2021

Resumo

O Síndrome de Dravet constitui uma encefalopatia epilética que se caracteriza por uma epilepsia grave e resistente ao tratamento, surgindo no primeiro ano de vida sob a forma de crises clónicas, ou tónico-clónicas, geralmente associadas a hipertermia. Após o primeiro ano de vida podem surgir outros tipos de crises, desde ausências atípicas, a mioclonias. O desenvolvimento é geralmente normal até ao ano de vida, altura em que se começa a evidenciar o atraso do desenvolvimento psicomotor da criança. A grande maioria dos casos são causados por mutações *de novo* do gene SCN1A que codifica um canal de sódio. Isto, aliado a outros fatores ainda desconhecidos, faz com que alguns antiepiléticos (AEDs), nomeadamente os bloqueadores dos canais de sódio, não só sejam ineficazes, como possam ainda agravar o quadro clínico. Assim, este trabalho propõe-se a rever e analisar as opções terapêuticas atualmente disponíveis, bem como, possíveis alternativas futuras destinadas ao tratamento deste síndrome. Para isso, far-se-á uma revisão da literatura mais recente relacionada com o tratamento do Síndrome de Dravet, com o objetivo de se chegar a recomendações fiáveis e úteis para o contexto da prática clínica.

Palavras-chave: Síndrome de Dravet; Tratamento; Diagnóstico.

Abstract

Dravet Syndrome is an epileptic encephalopathy characterized by severe and treatment-resistant epilepsy, appearing in the first year of life in the form of clonic or tonic-clonic seizures, usually associated with fever. After the first year of life, other types of seizures may appear, from atypical absences to myoclonus. Development is generally normal up to the year of life, when the child's psychomotor development delay begins to show. The vast majority of cases are caused by *de novo* mutations of the SCN1A gene that encodes a sodium channel. This, together with other factors that are still unknown, causes some anti-epileptic drugs (AEDs), namely sodium channel blockers, to not only be ineffective, but also capable of worsening the clinical condition. Thus, this work proposes to review and analyze currently available drugs, as well as possible future alternatives for the treatment of this syndrome. For this, a review of the most recent

literature related to the treatment of Dravet's Syndrome will be carried out, in order to arrive at reliable and useful recommendations for the context of clinical practice.

Keywords: Dravet Syndrome; Treatment; Diagnosis.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Introdução | 6 |
| Métodos | 8 |
| Manifestações Clínicas e Evolução da Doença | 9 |
| Diagnóstico | 11 |
| Objetivos terapêuticos | 13 |
| Mortalidade | 15 |
| Tratamento | 16 |
| <i>Tratamento Agudo</i> | 16 |
| <i>Evicção de Fármacos Anticonvulsivantes no Síndrome de Dravet</i> | 17 |
| <i>Terapêutica Recomendada Atualmente</i> | 18 |
| <i>Terapêutica Farmacológica</i> | 19 |
| 1. Valproato de Sódio | 19 |
| 2. Clobazam | 20 |
| 3. Stiripentol | 20 |
| <i>Novas Terapêuticas</i> | 23 |
| 1. Fenfluramina | 23 |
| 2. Canabidiol (CBD) | 24 |
| <i>Terapêutica Não-Farmacológica</i> | 27 |
| 1. Dieta Cetogénica (KD) | 27 |
| 2. Estimulação Vagal | 28 |
| 3. Estimulação do desenvolvimento psicomotor | 29 |
| <i>Fármacos em Desenvolvimento</i> | 30 |
| 1. Soticlestat | 30 |
| 2. Ataluren | 31 |
| 3. Clemizole (EPX-100) | 31 |
| 4. Verapamil | 32 |
| 5. TANGO (STK-001) | 32 |
| 6. Lorcaserin (EPX-200) | 33 |
| Conclusão | 35 |
| Bibliografia | 37 |

Introdução

O Síndrome de Dravet (SD), anteriormente conhecido como Epilepsia Mioclónica Grave da Infância (SMEI), foi descrito pela primeira vez em 1978, por Charlotte Dravet. Trata-se de uma encefalopatia epilética que se apresenta, em regra, no primeiro ano de vida das crianças. (Dravet & Oguni, 2013)

De um modo geral, a doença progride em três fases (Dravet, 2011): Durante o primeiro ano de vida temos a “fase febril”, que se caracteriza por convulsões febris prolongadas, maioritariamente clónicas ou tónico-clónicas, generalizadas ou focais e que servem de ajuda ao diagnóstico. Até aos 5 anos, segue-se a “fase de agravamento”, com o aparecimento de outros tipos de crises (ausências atípicas, mioclonias) e a instalação de atraso do desenvolvimento psicomotor/perturbação de desenvolvimento intelectual e perturbações de comportamento. Após os 5 anos, inicia-se a “fase de estabilização”, marcada por uma diminuição da frequência das crises que são agora, predominantemente, tónico-clónicas generalizadas noturnas e, menos habitualmente, tónicas durante o sono. (Gataullina & Dulac, 2017) Por outro lado, o compromisso do desenvolvimento psicomotor torna-se cada vez mais pronunciado, e é comum o aparecimento de distúrbios de personalidade, ataxia e disartria ao longo dos anos, levando a um elevado grau de dependência na fase adulta. (Genton et al., 2011) O SD está também associado a um aumento do risco de mortalidade, quer por estados de mal epilético (EME), quer por morte súbita e inesperada em epilepsia (SUDEP). (Knupp & Wirrell, 2018)

O SD é uma doença genética, sendo que 70-85% dos casos são causados por mutações no gene SCN1A que codifica a subunidade α -1 de um canal de sódio dependente de voltagem. (Gataullina & Dulac, 2017) Ainda não é conhecido o motivo, mas o SD é extremamente fármaco-resistente, pelo que a remissão completa das crises é pouco provável. Assim, o objetivo terapêutico passa pela diminuição do número de crises, com um aumento da qualidade de vida. O Valproato de Sódio (VPA) e o Clobazam (CLB), administrados em conjunto, constituíram durante largos anos a primeira linha terapêutica, ainda que raramente conseguissem controlar as crises, havendo necessidade de recorrer a fármacos de segunda e terceira linhas terapêuticas. (Ziobro

et al., 2018) Além disto, alguns antiepiléticos (AEDs), nomeadamente os bloqueadores dos canais de sódio, não só são ineficazes, como podem ainda agravar o quadro clínico. (Ziobro et al., 2018) (de Lange et al., 2018)

Por estes motivos, é difícil, ainda hoje, estabelecer um tratamento eficaz que, não só reduza o número de crises, mas também que aumente a qualidade de vida destes doentes e dos seus cuidadores. Assim, esta revisão tem como objetivo dar a conhecer as mais recentes alternativas terapêuticas, bem como, possíveis opções futuras para o tratamento desta síndrome. Para isso, far-se-á uma revisão da literatura mais recente acerca dos fármacos descartados previamente, das opções disponíveis atualmente e das possibilidades iminentes e futuras para o tratamento do SD. Tudo com o objetivo de se atingirem recomendações fiáveis e úteis para o contexto da prática clínica.

Métodos

O objetivo deste trabalho passa por rever todas as terapêuticas, já existentes e ainda em desenvolvimento, para o tratamento do SD.

Trata-se de uma revisão seletiva da literatura cuja metodologia consistiu na pesquisa bibliográfica de artigos na base de dados do PubMed. Foram utilizadas como palavras-chave na pesquisa MESH na PubMed: Dravet syndrome; treatment; diagnosis; management.

Incluíram-se publicações em língua inglesa, que abordassem o SD e as temáticas do tratamento, diagnóstico e gestão da doença. A selecção e exclusão dos artigos quanto ao conteúdo baseou-se na natureza dos artigos, privilegiando-se revisões sistemáticas, artigos de revisão elaborados por especialistas reconhecidos e artigos originais apresentando resultados de ensaios clínicos. Esta selecção foi complementada pela avaliação individual dos autores.

Após seleccionados, obtiveram-se 76 artigos que abrangeram revisões e ensaios clínicos. A informação foi recolhida, organizada e exposta de maneira a manter um enquadramento lógico.

Manifestações Clínicas e Evolução da Doença

Foram descritas três fases no decorrer da doença (Dravet & Oguni, 2013), sendo a primeira a “fase febril”. O primeiro episódio tende a surgir no 1º ano de vida, normalmente entre os 4 e os 8 meses, numa criança com um desenvolvimento psicomotor aparentemente normal, podendo estar, ou não (em 35% dos casos), associado a hipertermia. Caracteriza-se, geralmente, por crises clónicas, ou tónico-clónicas, que podem ser generalizadas ou focais, nomeadamente hemiclónicas, com uma duração superior a 15 minutos na maioria dos casos, podendo evoluir para EME. (Gataullina & Dulac, 2017) Ainda assim, estes episódios podem também consistir em mioclonias, não imediatamente reconhecidas como de natureza epilética. É possível que estes episódios sejam antecidos por estados subfebris (37,5-38,5°C). O EEG, assim como outros exames iniciais, não apresenta alterações com frequência, pelo que este primeiro episódio é frequentemente classificado como uma convulsão febril. Pouco tempo depois, entre duas semanas a dois meses, surgem novos episódios semelhantes ao inicial e que se mantêm até ao final do primeiro ano de vida, apesar da medicação anticonvulsivante que tende a ser instaurada nesta altura. Crises hemiclónicas, alternantes de lado, são as mais frequentes nesta altura e os bebés tendem a ser hospitalizados durante as mesmas, uma vez que não respondem ao uso de diazepam retal.

Do 1º ao 5º ano de vida, segue-se a “fase de agravamento”. Aqui, os episódios tornam-se mais frequentes, e mais intensos, surgindo outros tipos de crises: crises mioclónicas e ausências atípicas, com mioclonias ligeiras e balanceio da cabeça, são alguns dos mais comuns. É possível identificar o estímulo responsável por alguns dos episódios nesta fase, sendo o mais frequente a hipertermia, mas também o exercício físico, alterações emocionais e, menos comumente, estimulação luminosa intermitente. É nesta fase que começa a evidenciar-se o atraso no desenvolvimento psicomotor da criança. Marcha, linguagem, motricidade fina e grossa são afetados e a estes juntam-se défice de atenção, hiperatividade e até mesmo alguns estigmas do autismo, como embotamento afetivo, que podem aparecer. Sinais neurológicos tendem a manifestar-se com uma frequência variável, como ataxia (60%), sinais piramidais (20%) e mioclonias (36%). (Wolff et al., 2006)

Após os 5 anos, a criança entra na “fase de estabilização”. Como o nome indica, há uma diminuição da frequência das crises e estas tendem a acontecer durante o sono. Em formas moderadas da doença, estas podem ocorrer até uma vez por ano, mas raramente desaparecem por completo. Aqui, há uma ligeira estabilização no que diz respeito ao desenvolvimento psicomotor e ao comportamento. No entanto, as perturbações intelectuais persistem e tornam-se o foco da doença.

Assim, durante a vida adulta há uma manutenção das crises, geralmente tónico-clónicas e durante o sono. (Catarino et al., 2011) Episódios de ausências atípicas e mioclonias tendem a desaparecer, ao passo que a hipertermia continua a ser um estímulo desencadeante destes episódios em 50% dos casos. As alterações da marcha mantêm-se, assim como, as perturbações do espectro do autismo. A disfagia pode surgir *de novo* a partir da 4ª década de vida, bem como, alucinações e delírios. (Martin et al., 2015)

Diagnóstico

Como em todas as doenças, a base do tratamento no SD assenta num diagnóstico precoce, algo que tem uma importância ainda mais acentuada, no sentido de evitar a utilização de fármacos anticonvulsivantes que possam exacerbar o quadro clínico. Este diagnóstico assenta, essencialmente, na clínica.

A 1ª fase da doença é suficientemente específica que permita suspeitar da doença, aumentando a probabilidade de um diagnóstico. O episódio inaugural caracteriza-se, geralmente, por crises clónicas associadas a hipertermia, pelo que é importante conseguir distingui-lo de convulsões febris. (Dravet, 2011) De facto, no SD os episódios tendem a ser não só mais frequentes mas também mais prolongados, atingindo durações superiores a 30 minutos, mesmo quando tratados. Ainda, destaca-se o facto de a temperatura não ter de ser necessariamente muito alta (Dravet & Oguni, 2013), com estados subfebris, ou até mesmo afebris, a serem capazes de despoletar uma crise, o que constitui uma diferença importante em relação às convulsões febris. Por fim, a ocorrência de crises hemiclónicas é particular e característica das crises precoces associadas ao SD. Em situações de diagnóstico tardio, surgem outras hipóteses como convulsões focais migratórias malignas da infância, ou Síndrome de Lennox-Gastaut, embora esta seja praticamente excluída por uma história de crises clónicas febris no primeiro ano de vida, já que as suas principais características passam por um início tardio com ausências atípicas, ou tónicas, bem como, alterações eletroencefalográficas específicas. (Dravet, 2011)

No que diz respeito ao EEG nos pacientes com SD, é habitual que este não apresente alterações aquando do aparecimento dos primeiros sintomas e durante os primeiros 2 anos de vida. A partir dessa altura, começa-se a registar atividade epileptiforme, quer focal, quer generalizada. (Scheffer, 2012) (Bremer et al., 2011) Há ainda o registo de lentificação da eletrogénese e resposta fotoparoxística. (Connolly, 2016)

Relativamente aos exames de imagem, estes são tendencialmente normais, ou apresentam alterações não específicas como atrofia cerebral. A existência de esclerose mesial foi observada em alguns casos, com uma prevalência variável, mas não antes do 1º ano de vida. (Siegler et al., 2005) Este facto vai de encontro ao conhecimento de que

a ocorrência de EME prolongados está relacionada com lesão aguda do hipocampo e possível esclerose mesial subsequente. (Lewis et al., 2014)

Por sua vez, a análise genética revela mutações no gene SCN1A em cerca de 75% dos pacientes com SD. (Gataullina & Dulac, 2017) Estas consistem, essencialmente, em mutações de truncação (40-50%) e mutações missense (40%), ainda que outros tipos menos frequentes, como deleções, ou duplicações, também sejam observados. À volta de 90% destas mutações surgem *de novo*, enquanto as restantes 10% são herdadas de um dos progenitores. (Scheffer, 2012) Em crianças onde não são encontradas mutações no gene SCN1A, estão descritas mutações noutros genes (PCDH19, GABRG2, SCN1B, SCN2A e STXBP1), ainda que estas confirmam um fenótipo ligeiramente diferente daquele que tipicamente caracteriza o SD, associando-se a um início mais tardio dos sintomas e melhor prognóstico a nível do desenvolvimento psicomotor. (Scheffer, 2012) (Carvill et al., 2014)

Deste modo, um diagnóstico precoce é importante por várias razões. Em primeiro lugar, para evitar fármacos anticonvulsivantes que possam agravar as crises, bem como, para utilizar os fármacos com eficácia comprovada. Além disto, está estabelecido que um controlo sintomático precoce relaciona-se com melhorias no desenvolvimento psicomotor da criança. Mais ainda, um diagnóstico precoce dispensa a necessidade de investigações prolongadas, potencialmente invasivas e caras, poupando recursos e a própria criança a sofrimento desnecessário. Finalmente, o diagnóstico do SD dá às famílias a possibilidade de orientação e aconselhamento genéticos, com todas as suas vantagens. (Wirrell & Nabbout, 2019)

Objetivos terapêuticos

Após um diagnóstico de SD, é fundamental educar a família e cuidadores no que concerne ao controle das crises, o desenvolvimento expectável e ainda outras componentes da doença. Como tal, os profissionais de saúde devem manter uma relação próxima com os familiares e cuidadores, no sentido de definir objetivos terapêuticos adequados e respetivos planos de tratamento.

Idealmente, uma completa remissão das crises, bem como, um desenvolvimento psicomotor normal seriam os objetivos na gestão e tratamento do SD. No entanto, atualmente, isso raramente acontece. Assim, o principal objetivo terapêutico passa por reduzir a frequência das crises, em especial dos episódios prolongados, e o seu efeito no desenvolvimento psicomotor da criança. (Wirrell, 2016) (Ragona, 2011)

Dada a evolução da doença ao longo do tempo, os objetivos terapêuticos vão variar com a idade.

Até aos 2 anos de idade, o principal objetivo vai passar por evitar a ocorrência de episódios prolongados e de EME. Após os 2 anos, com o surgimento de outros tipos de crises e a ocorrência de estado de mal não convulsivo (EMENC), ganha importância reduzir a frequência destes episódios que têm um impacto negativo no desenvolvimento psicomotor da criança. (Losito et al., 2017) Ao chegar à adolescência e à fase adulta, atingida a fase de estabilização, as crises passam a surgir, maioritariamente, durante o sono, sob a forma de crises tónico-clónicas generalizadas. Estas crises, associadas ao mau controlo epilético, constituem os principais fatores de risco para a ocorrência de SUDEP, (Cross et. Al., 2019) pelo que o foco deve estar em diminuir a sua frequência. (Genton et al., 2011)

A otimização da terapêutica anticonvulsivante, de modo a maximizar o controlo das crises convulsivas, ao mesmo tempo que se minimizam os seus efeitos adversos, deve ser um objetivo constante.

É recomendado que todos os pacientes com SD possuam um plano de cuidados individualizado, que tenha em conta o possível tratamento de emergência, sendo que todos os cuidadores devem estar ao corrente do mesmo e ser capazes de o administrar. Em relação à medicação a usar nessas situações, as benzodiazepinas são a classe de

eleição, podendo-se utilizar tanto o diazepam rectal, como o midazolam oral, dependendo da idade da criança. (Wirrell et al., 2017)

O tratamento profilático, com os agentes de primeira linha, deve ser iniciado assim que haja suspeita do diagnóstico de SD, sem que haja confirmação por testes genéticos. (Wirrell, 2016) (Ragona, 2011)

Outro aspeto importante passa pela evicção dos possíveis estímulos desencadeantes, sendo a hipertermia o mais comum. Assim, as famílias devem ser instruídas para tratar a hipertermia com antipiréticos, bem como, minimizar exposição a temperaturas ambientes elevadas, como banhos quentes. (Wirrell, 2016) Além disso, a fotoestimulação e a exposição a alguns padrões visuais diminuem o limiar de convulsões, pelo que tal deve ser evitado. (Wirrell et al., 2017)

Além do foco nos episódios convulsivos, é importante prestar atenção a outros componentes da doença, como perturbações no desenvolvimento intelectual e alterações no sono e na marcha, de modo a maximizar a qualidade de vida tanto para o doente, como para a sua família.

Mortalidade

A mortalidade está significativamente aumentada no SD, podendo a morte ocorrer em qualquer idade, ainda que seja mais frequente na infância. (Connolly, 2016)

Numa revisão acerca da mortalidade no SD, foram analisados 177 casos, tendo-se obtido uma idade média de morte de 8,7 anos. (Shmuelly, Sisodiya, Gunning, Sander & Thijs, 2016)

Assim, o SD caracteriza-se por uma elevada mortalidade prematura associada a epilepsia, bem como, uma baixa idade média de morte. Entre as causas de morte, destaca-se a SUDEP, responsável por cerca de metade da mortalidade, enquanto situações de SE são a segunda causa mais comum de morte, correspondendo a até um terço das mortes (Shmuelly, Sisodiya, Gunning, Sander & Thijs, 2016), ainda que sejam mais frequentes até aos 10 anos. (De Liso et al., 2020)

Torna-se assim fundamental prevenir a ocorrência de episódios de SUDEP em crianças com SD. Para tal, é importante ter em conta quais os fatores de risco. A ocorrência de crises noturnas e tónico-clónicas constituem os fatores de risco mais importantes, pondo em evidência que a supervisão e controlo efetivo das crises são elementos chave para a prevenção da SUDEP. (Pensel et al., 2020) Deste modo, uma deteção precisa e em tempo real da ocorrência de crises tónico-clónicas pode diminuir o risco de SUDEP. Nesse sentido, foram criados vários dispositivos de monitorização capazes de detetar, com crescente sensibilidade e especificidade estes episódios. (Ryvlin et al., 2018) Está também demonstrado que a administração de um regime de tratamento anticonvulsivo adequado e a aderência ao mesmo são de extrema importância na redução do risco de SUDEP. (Maguire et al., 2020) Outro aspeto importante passa por informar e educar os pacientes e os seus familiares e cuidadores sobre o risco de SUDEP e sobre o papel da adesão ao tratamento na redução do risco. Num estudo alemão, revelou-se que 87% dos pacientes e familiares de pacientes com epilepsia nunca ouviram falar de SUDEP. (Surges et al., 2018) Existem ainda outras medidas simples, como o posicionamento do paciente em posição lateral de segurança à noite e a utilização de almofadas antiasfixia, que podem melhorar a mecânica respiratória no período pós-ictal. (Catcheside et al., 2014)

Tratamento

Tratamento Agudo

O EME define-se como episódios com duração superior a 30 minutos de: 1) atividade convulsiva contínua, ou 2) duas ou mais crises, sem que haja recuperação completa de consciência entre episódios. Foram definidos os 30 minutos, por se tratarem da duração a partir da qual os EME convulsivos causam lesões permanentes. Ainda assim, uma vez que a maioria das crises tendem a ser curtas, episódios com duração superior a 5 minutos têm desde logo uma grande probabilidade de se prolongarem, razão pela qual os protocolos de tratamento se iniciam a partir dos 5 minutos, de modo a minimizar, quer o risco de os episódios atingirem os 30 minutos de duração, quer os efeitos adversos que podem advir da intervenção em episódios convulsivos curtos e autolimitados. (Glauser et al., 2016)

Situações de EME ocorrem frequentemente em pacientes com SD. Assim, é fundamental educar os pacientes e cuidadores acerca de sinais de alerta precoces, assim como, criar um plano de emergência individualizado que facilite a intervenção precoce e previna EME prolongados e as complicações associadas. (Connolly, 2016)

Em 2017, um painel de especialistas norte-americanos definiu que pacientes com SD devem ser administrados com medicação de emergência, entre 3 a 5 minutos após o início de um episódio convulsivo, sendo possível uma administração imediatamente após o início das crises, em caso de história recente de crises prolongadas. Uma segunda dose de medicação deve ser administrada 5 a 10 minutos após o início do episódio. A medicação de emergência passa pelas benzodiazepinas, nomeadamente o diazepam rectal para crianças com idade inferior a 6 anos, e o midazolam oral ou nasal acima dessa idade. (Wirrell et al., 2017)

Em situações de admissão hospitalar, a terapêutica de eleição continua a ser as benzodiazepinas, mas administradas de modo intravenoso. Caso as crises persistam após duas doses de benzodiazepinas, a administração de ácido valpróico em dose de carga é uma opção válida e apropriada. (Wirrell et al., 2017)

Evicção de Fármacos Anticonvulsivantes no Síndrome de Dravet

É reconhecido o impacto que certos anticonvulsivantes, nomeadamente os bloqueadores dos canais de sódio, têm no agravamento dos sintomas de pacientes com SD. Fármacos como a carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, lamotrigina e a tiagabina resultam num agravamento das crises epiléticas, razão pela qual não devem ser utilizados. A fenitoína, por sua vez, mostrou efeitos dose-dependentes e reversíveis, nomeadamente, coreoatetose. (Saito et al., 2001) Além disto, o uso continuado de bloqueadores dos canais de sódio durante a infância pode agravar a deterioração do desenvolvimento cognitivo. (de Lange et al., 2018) Por esse motivo, o uso destes fármacos é desaconselhado em doentes com SD. Ainda assim, há alguma dificuldade na gestão de casos em que a doença é apenas diagnosticada num adulto que está a ser tratado com bloqueadores dos canais de sódio, uma vez que o desmame da medicação está associado a um agravamento dos episódios convulsivos, conferindo um efeito paradoxal a estes fármacos. Apesar disso, o desmame deve ser considerado, mas sempre com uma vigilância próxima. (Snoeijen-Schouwenaars et al., 2015)

Já a lamotrigina, geralmente utilizada em epilepsias focais e generalizadas, demonstrou ter um efeito negativo em crianças com SD, exacerbando as crises (Guerrini et al., 1998) e, por esse motivo, é contraindicada no tratamento do SD. Há, no entanto, casos em que a lamotrigina evidenciou uma melhoria na frequência dos episódios e a sua retirada levou a um agravamento dos sintomas (Dalic et al., 2014), pelo que, tal como com os bloqueadores dos canais de sódio, a sua retirada deve ser ponderada e sempre monitorizada de perto.

A vigabatrina, que atua como um inibidor irreversível da GABA-transaminase, também faz parte dos fármacos não recomendados em pacientes com SD, já que a sua utilização demonstrou um agravamento da frequência e duração das crises, além de agravar a deterioração do desenvolvimento cognitivo. (de Lange et al., 2018)

Também o fenobarbital, comumente utilizado em epilepsias precoces, tem sido associado a uma exacerbação dos sintomas em doentes com SD. (Chipaux et al., 2010).

Terapêutica Recomendada Atualmente

O mesmo painel de especialistas acordou, em 2017, que o VPA e o CLB constituíssem a primeira linha de tratamento do SD. (Wirrell et al., 2017) Geralmente, opta-se por começar apenas com um destes agentes, adicionando o outro em caso de mau controlo sintomático, o que acaba por acontecer na maioria dos casos, uma vez que a monoterapia tende a ser pouco eficaz. (Wheless, Fulton & Mudigoudar, 2020) Ainda assim, a aprovação da utilização do stiripentol (STP) em crianças com idade superior a 2 anos e em combinação com o VPA e o CLB, associada aos resultados positivos verificados em diversos estudos, leva a reconsiderar essa opção, fazendo com que, atualmente, o STP seja mesmo utilizado como primeira linha, associado a estes dois fármacos.

O topiramato (TPM) é a principal opção farmacológica de segunda linha e deve ser adicionado à medicação já habitualmente realizada, dado que não há evidências da sua eficácia como monoterapia. A dieta cetogénica (KD) constitui uma opção não farmacológica de segunda linha, que deve ser utilizada quando as terapêuticas de 1ª linha não garantem um controlo ótimo dos sintomas. (Wirrell et al., 2017) Existem, depois, muitas opções de terceira linha que podem ser tidas em conta aquando da ineficácia das terapêuticas anteriores. Fármacos como o clonazepam, o levetiracetam, a zonisamida e o perampanel são vistos como moderadamente eficazes em pacientes com SD e, portanto, podem ser utilizados. Terapias como a estimulação elétrica do nervo vago (VNS) só devem ser consideradas após avaliação por centros especializados que assegurem que as restantes opções terapêuticas já foram esgotadas. (Wirrell et al., 2017)

Outras alternativas terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, não foram referidas aqui por não constarem nas recomendações atuais. No entanto, serão abordadas adiante, como opções válidas no tratamento do SD.

Terapêutica Farmacológica

1. Valproato de Sódio

O VPA é um antiepilético de largo espectro com múltiplos mecanismos de ação que ainda não são totalmente compreendidos, nos quais se incluem o aumento dos níveis de GABA, a inibição dos canais de sódio dependentes da voltagem e ainda diminuição da síntese de glutamato.

A sua concentração máxima no plasma é atingida 1-4h após a administração oral, sendo a sua semivida de 15h. A sua metabolização é essencialmente hepática, resultando daí alguns dos seus efeitos adversos, nomeadamente, hepatotoxicidade, hiperamonémia e pancreatite. Estes efeitos são mais comuns em crianças abaixo dos 2 anos e em regime de polimedicação. Doentes com fenótipos sugestivos de doença mitocondrial devem ser submetidos a avaliação genética, uma vez que têm um risco elevado de desenvolverem insuficiência hepática fulminante induzida pelo valproato. (Wallace et al., 2016) A trombocitopenia é também um efeito adverso importante, ainda que, geralmente, seja resolvida através da redução da dose terapêutica. Outros efeitos adversos incluem sedação, alterações do apetite, alopecia e tremor, sendo este último dose-dependente. A dose terapêutica inicial situa-se entre os 10-15 mg/kg/dia, divididos em duas, ou três administrações. A dose alvo, por sua vez, varia entre os 25-60 mg/kg/dia, dependendo da resposta, tolerabilidade e concentrações plasmáticas. É recomendada a monitorização dos níveis de plaquetas e da função hepática, particularmente em crianças mais novas.

Apesar de constituir a primeira linha de Tratamento no SD, a verdade é que existe pouca literatura acerca do efeito do VPA nestes pacientes, sendo a sua utilização baseada essencialmente na opinião de especialistas. Foram realizados dois estudos retrospectivos, nos quais a taxa de resposta ao VPA, medida por uma redução da frequência das crises >50%, se situou entre os 22 e os 48%. (Inoue et al., 2009) (Dressler et al., 2015)

2. Clobazam

O CLB é uma benzodiazepina que atua nos recetores GABA, mais concretamente nos recetores GABA_A que contêm uma subunidade γ . Estes são predominantemente responsáveis pela inibição fásica rápida e localizada dentro da sinapse.

O CLB sofre uma desmetilação por ação dos citocromos P450 (CYP) 3A4 e CYP2C19, tornando-se na substância ativa N-desmetilclobazam que, por sua vez, é metabolizada numa substância inativa. Os seus efeitos adversos mais comuns passam por sedação ou irritabilidade, ataxia, tonturas e sialorreia. Estão também descritos casos raros de Síndrome de Steven-Johnson e de Necrólise Epidérmica Tóxica, associados à toma do CLB. (Yapici et al., 2014) (REDONDO et al., 1996)

A dose inicial de CLB situa-se entre os 0.2-0.3 mg/kg/dia, dividido por duas administrações diárias, com doses alvo variando entre os 0.5-2.0 mg/kg/dia, consoante a resposta e o surgimento de efeitos adversos.

Importante destacar que a utilização do STP em conjunto com o CLB resulta num aumento dos níveis de CLB, bem como, do seu metabolito ativo. (Giraud et al., 2006) Por este motivo, é geralmente necessária a diminuição da dose de CLB para valores entre os 0.2-0.4 mg/kg/dia, ainda que, mais uma vez, estes valores dependam da resposta individual de cada doente. (Jullien et al., 2014)

Similarmente ao VPA, o uso do CLB no SD baseia-se acima de tudo na opinião dos especialistas, havendo apenas um estudo retrospectivo, no qual se verificou uma taxa de resposta do CLB de 27,5%. (Inoue et al., 2009)

3. Stiripentol

O STP é um medicamento órfão utilizado em pacientes com SD. O seu mecanismo de ação é complexo e inclui, não só o seu efeito na inibição da captação de GABA ao nível do sinaptossoma, aumentando assim os níveis de GABA, mas também o seu efeito como modulador alostérico positivo dos recetores GABA, capaz de atuar tanto sobre os recetores GABA_A, sensíveis às benzodiazepinas, como sobre os recetores GABA_A que contêm uma subunidade δ e são, por esse motivo, insensíveis às benzodiazepinas. Estes

recetores são predominantemente extra e péri-sinápticos, sendo responsáveis por mediar a inibição da corrente tónica de longa duração. (Fisher, 2011) Além disso, o STP atua também inibindo as enzimas do citocromo P450, resultando num aumento dos níveis plasmáticos de outros fármacos, como o CLB e o seu metabolito ativo, o norclobazam. (Jullien et al., 2014) O STP tem ainda a capacidade de manter a sua eficácia em situações de EME, compensando a perda de efeito que se verifica com as benzodiazepinas.

O STP deve ser combinado com o VPA e/ou com o CLB, uma vez que não existem dados que sustentem a sua utilização como monoterapia. A sua dose inicial é de 10-15 mg/kg/dia e deve ser aumentada progressivamente até se atingir uma dose de 50 mg/kg/dia, administrados em duas ou três tomas diárias, geralmente após as refeições. Esta dose pode ser aumentada até um máximo de 100 mg/kg/dia em crianças jovens, mas adolescentes e adultos necessitam, tipicamente, de doses mais baixas a rondar os 20-30 mg/kg/dia. Devido às suas interações farmacocinéticas, as doses de CLB devem ser ajustadas, normalmente para valores a rondar os 0.2 mg/kg/dia. Aquando da utilização do STP, também os níveis de VPA devem ser monitorizados e ajustados, caso surjam efeitos secundários típicos, como anorexia, perda de peso e fadiga.

Os efeitos adversos mais comuns do STP passam por sonolência, fadiga, ataxia e diminuição do apetite. Outros efeitos secundários como neutropénia e trombocitopénia, ainda que possíveis, são mais raros, pelo que se recomenda a realização de hemograma completo e avaliação das enzimas hepáticas a cada 6 meses. Pelo seu efeito nos níveis plasmáticos de outros fármacos, é possível o aparecimento de efeitos adversos dose-dependentes relacionados com a restante medicação, os quais podem ser resolvidos com um ajuste da dose utilizada desses fármacos. (Wirrell & Nabbout, 2019) O uso concomitante de STP e Antagonistas da Vitamina K está contraindicado em crianças.

Em 2000, foi realizado o primeiro ensaio clínico randomizado controlado, que procurava demonstrar a eficácia do STP em pacientes com SD. Aí, crianças com SD que adicionaram STP à sua terapêutica base com VPA e CLB obtiveram uma redução de 69% na frequência de crises, comparativamente a um aumento de 7% nas crianças que receberam o placebo. (Chiron et al., 2000) Estudos subsequentes continuaram a demonstrar a eficácia do STP como terapêutica adjuvante no SD, com os participantes a registarem

taxas de resposta entre os 61% e os 89%. (Inoue et al., 2009) (Dressler et al., 2015) Nestes estudos verificou-se também que a utilização do STP reduzia a duração das crises, bem como, a frequência de situações de EME e de hospitalização. Ainda que a maioria dos estudos relacionados com o STP se foquem no seu efeito em crianças com SD, a verdade é que também os adultos podem beneficiar da sua utilização. Num estudo realizado em 13 adultos com SD, a adição do STP teve uma taxa de resposta de 23% (Balestrini & Sisodiya, 2016), oferecendo assim alguma base para a introdução do STP em adultos com mau controlo sintomático. Ainda no sentido de avaliar a eficácia do STP na população adulta, foi feito um estudo longitudinal de 40 pacientes adultos com SD, que realizavam STP desde a infância, ou adolescência, tendo-se verificado que 92.5% dos pacientes continuavam a ter crises tónico-clónicas generalizadas, mas nenhum ainda tinha situações de EME e 25% tinham períodos sem crises superiores a 1 ano. Além disso, verificou-se que todos os pacientes tinham atraso cognitivo. No entanto, a introdução do STP na infância traduzia-se num melhor resultado, comparativamente à sua introdução na adolescência. (Chiron et al., 2018)

Estes dados suportam a utilização do STP como terapêutica de 1ª linha no SD, não só pela sua eficácia na redução da frequência das crises, mas também pelo seu possível efeito benéfico a nível cognitivo, consoante a sua introdução precoce.

Novas Terapêuticas

1. Fenfluramina

A fenfluramina (FFA) é um fármaco que atua como agonista da serotonina. Aquando da sua descoberta, era utilizada essencialmente com o objetivo de estimular a perda de peso, até ter sido retirado do mercado em 1997 por ter sido encontrada uma associação entre o seu uso e o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e valvulopatias Cardíacas. (Abenhaim et al., 1996) (Connolly et al., 1997) O potencial antiepilético da FFA já era conhecido em 1996, quando num estudo com 11 crianças com epilepsia refratária, foi adicionada a FFA ao regime terapêutico, tendo-se verificado uma remissão completa das crises em 7 dos 11 pacientes, sendo que, os restantes 4 apresentaram uma redução da frequência das crises de 75%. (Boel & Casaer, 1996) Estima-se que o mecanismo de ação da FFA passe, em parte, pela sua atividade serotoninérgica. A FFA aumenta os níveis de serotonina no cérebro ao induzir a sua libertação das vesículas sinápticas, bem como, ao inibir a sua recaptção. (Wirrell & Nabbout, 2019) Outro dos mecanismos que se pensa estar envolvido no seu efeito antiepilético, prende-se com a sua capacidade de inibir os recetores sigma-1. (Sourbron et al., 2017).

A FFA apresenta uma semivida de 20h, sendo metabolizada essencialmente a nível do fígado e do intestino no seu metabolito ativo, a norfenfluramina, antes de ser excretada pelos rins.

A eficácia e segurança da FFA têm vindo a ser avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados com pacientes entre os 2 e os 18 anos, com SD. O primeiro ensaio, visou crianças com SD que estivessem a realizar regimes terapêuticos sem STP, uma vez que não existiam dados suficientes acerca das interações entre os dois fármacos que permitissem definir a dose ajustada correta. (Lagae et al., 2019) Foram comparadas doses de FFA de 0.8 mg/kg/dia e de 0.2 mg/kg/dia, com o placebo. Verificou-se uma redução da frequência das crises superior a 50%, em 70% e 41% dos pacientes medicados com as doses de 0.8 mg/kg/dia e de 0.2 mg/kg/dia, respetivamente, enquanto no grupo placebo a taxa de resposta foi de apenas 7%. Do mesmo modo, uma redução superior a 75% foi registada em 45%, 20.5% e 2.5% dos pacientes. Ainda, 25% dos pacientes administrados com a dose mais elevada de FFA registaram uma remissão

quase completa das crises, definida como zero, ou uma, crises no total das 14 semanas em que o ensaio decorreu. Os efeitos secundários mais comuns foram sonolência, perda de apetite e diarreia. Nenhum dos pacientes desenvolveu efeitos adversos pulmonares ou cardiovasculares durante este estudo. (Lagae et al., 2019) No segundo ensaio clínico, foram avaliados pacientes, nos quais o STP fazia parte do regime terapêutico. (Nabbout et al., 2020) Devido às suas interações farmacocinéticas, determinou-se que a dose ótima de FFA seria os 0.5 mg/kg/dia, ao invés dos 0.8 mg/kg/dia utilizados no ensaio anterior. Também aqui os resultados foram positivos, uma vez que o braço ao qual foi administrada FFA registou uma diminuição de 53.5% da frequência das crises, comparado aos 7% registados no grupo placebo. Não se verificaram quaisquer outros efeitos adversos. (Nabbout et al., 2020) Os dados obtidos nestes dois ensaios clínicos, levaram a que a FFA fosse aprovada pela FDA, em Junho de 2020, para o uso no tratamento do SD, em crianças com mais de dois anos. A EMA, por sua vez, aprovou a FFA em janeiro de 2021, com o fármaco a não estar ainda disponível em Portugal.

2. Canabidiol (CBD)

O CBD é um composto produzido pela planta *Cannabis sativa* que apresenta um efeito anticonvulsivante. Ao contrário do tetra-hidrocanabinol, outro dos produtos da cannabis, o CBD não apresenta quaisquer efeitos psicoativos. (Devinsky et al., 2014) Apesar do seu efeito anticonvulsivante não estar totalmente explicado, sabe-se que o CBD possui afinidade sobre uma gama de alvos envolvidos na redução da excitabilidade neuronal e, portanto, relevantes no que diz respeito à fisiopatologia do SD. Aqui destaca-se o seu efeito na modulação dos níveis intracelulares de Ca^{2+} , através da sua ação como agonista dos recetores de potencial transiente vanilóide tipo 1 (TRPV-1) e antagonista nos recetores acoplados à proteína G (GPR55), bem como, o seu papel no aumento dos níveis extracelulares de adenosina ao inibir os transportadores de nucleósídeos equilibrantes (ENT-1), envolvidos na recaptção da mesma. (Gray & Whalley, 2020)

O CBD é um composto extremamente lipofílico, pelo que a sua formulação atual utiliza um líquido à base de óleo de sésamo, apresentando uma concentração de 100mg/mL.

A biodisponibilidade associada à sua administração oral é de apenas 6%, em função do efeito de primeira passagem, em que sofre hidroxilação hepática pela ação das enzimas do complexo CYP, nomeadamente CYP3A e CYP2C. Apesar disso, o CBD tem um efeito potente de inibidor destas enzimas, o que resulta num aumento dos níveis de CLB e norclobazam, semelhante ao que acontece com o STP. (Wirrell & Nabbout, 2019)

A eficácia da formulação farmacêutica do CBD foi inicialmente testada num estudo piloto, aberto, prospetivo e multicêntrico para epilepsia intratável de início na infância. (Devinsky et al., 2016) Os critérios de inclusão não especificavam nenhuma síndrome ou etiologia específica, tendo incluído crianças com crises motoras. Dos 214 pacientes que se candidataram, 137 reuniram os requisitos para análise de eficácia. A mediana da redução da frequência basal de crises foi de 36.5%, com 4% dos pacientes a não registarem quaisquer crises durante o período de 12 semanas, no qual o estudo decorreu. Para os 32 pacientes com SD presentes no estudo, verificou-se que este valor foi de 69.2% para crises tónicas, e de 46.7% para crises tónico-clónicas. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram sonolência, anorexia, diarreia e fadiga, sendo que apenas 5 pacientes pararam a administração do fármaco como resultado de efeitos adversos.

Estes resultados levaram a que fossem realizados dois ensaios clínicos randomizados em pacientes com SD entre os 2 e os 18 anos de idade. O CBD foi adicionado ao regime terapêutico dos pacientes e titulado até serem atingidas doses de 20 mg/kg/dia. (Devinsky et al., 2017) Foram recrutados 177 pacientes de 33 centros situados na Europa e EUA, sendo que, destes, 120 foram randomizados. A mediana da redução da frequência das crises foi significativamente maior no grupo do CBD, quer na totalidade da duração do estudo (39% vs 13%, $p = 0.01$), quer durante o período de manutenção (41% vs 16%, $p = 0.002$). O perfil de efeitos adversos foi semelhante ao verificado no estudo inicial, com a sonolência (36% vs 10%), a anoréxia (28% vs 5%) e a diarreia (31% vs 10%), todas a revelarem uma maior frequência no grupo do CBD. Dos 22 pacientes que reportaram sonolência, 18 estavam a ser administrados, concomitantemente, CLB, demonstrando uma possível relação entre a associação destes 2 fármacos e o efeito adverso. Um ajuste da dose do CBD foi necessário em 10 pacientes, sendo que tal resolveu o problema em 8 deles.

Os pacientes que completaram os ensaios foram então convidados a fazerem parte de um estudo aberto de longa duração. Dependendo da resposta e tolerância, a dose do CBD poderia ser reduzida, ou aumentada até um máximo de 30 mg/kg/dia. A mediana da duração do tratamento foi de 274 dias, variando de 1 a 512 dias, com os pacientes a realizarem uma dose média de 21 mg/kg/dia e outros 3 anticonvulsivantes, simultaneamente. Efeitos adversos ocorreram em 93.2% dos pacientes, tendo sido ligeiros (36.7%), ou moderados (39.0%), na sua maioria. Novamente, os efeitos adversos mais frequentes foram diarreia (34.5%), anoréxia (25.4%) e sonolência (24.6%). De destacar a ocorrência de elevação das enzimas hepáticas em 12 pacientes do grupo do CBD, comparado com apenas 1 no grupo de controlo. Todos os 12 pacientes estavam a ser administrados com uma forma de valproato. 17 pacientes (6.4%) pararam o uso de CBD por efeitos adversos. A mediana da frequência de crises, por mês, diminuiu de 12.4 para 5.9 com o CBD, comparativamente a uma diminuição de 14.9 para 14.1 no grupo com placebo, o que se traduz numa diferença de 22.8% entre os dois grupos.

Estes resultados demonstram que o tratamento com CBD é bem tolerado, apresenta um bom perfil de segurança e, acima de tudo, resulta em reduções clinicamente significativas da frequência de crises em pacientes com SD. Recomenda-se que a sua dose seja titulada até os 20 mg/kg/dia, desde que o paciente apresente tolerância. Ainda que não tenham sido feitas recomendações, deve ser tido cuidado na monitorização das enzimas hepáticas, em pacientes com administração simultânea de CBD e VPA, assim como deve ser ajustada a dose de CLB, pelo efeito do CBD nas suas concentrações plasmáticas, de modo a evitar efeitos adversos como sonolência.

Apesar de ter sido aprovado pela EMA em junho de 2018, sob o nome “Epidiolex”, o CBD ainda não se encontra disponível em Portugal.

Terapêutica Não-Farmacológica

1. Dieta Cetogénica (KD)

A KD é um tratamento não farmacológico usado comumente em pacientes com epilepsias refratárias à terapêutica. O seu objetivo passa por simular um estado de privação alimentar, ao limitar a ingestão a grandes quantidades de gorduras saturadas e baixas quantidades de hidratos de carbono. Não se sabe qual o seu mecanismo de ação, mas estima-se que envolva uma diminuição da excitabilidade neuronal, derivada de um aumento dos níveis de cetonas e do uso de vias alternativas para a geração de energia no cérebro. (Wallace et al., 2016) Além do seu impacto nas crises, a KD beneficia da falta de efeitos adversos cognitivos, comuns aos anticonvulsivantes utilizados normalmente. A dieta cetogénica clássica consiste numa ingestão de três a quatro vezes mais gordura do que hidratos de carbono e proteínas combinados. No entanto, existem várias alternativas mais flexíveis no que diz respeito à escolha dos alimentos, como a Dieta de Atkins, ainda que estas não apresentem tanta evidência no tratamento do SD. Por se tratar de um regime alimentar muito restrito, é essencial que um nutricionista se reúna com a família antes do seu início, de modo a determinar o regime adequado ao caso em questão, bem como, educar os pais para o mais correto modo de administração. (Wirrell & Nabbout, 2019) É necessária uma adesão rígida à dieta, já que o contrário pode resultar na diminuição dos níveis séricos de cetonas, despoletando possíveis crises. Assim, é essencial a realização de consultas regulares com um nutricionista, de modo a monitorizar a dieta e, em caso de necessidade, realizar suplementação com oligoelementos e vitaminas. (Wallace et al., 2016)

Os efeitos adversos incluem queixas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, obstipação e outras, como nefrolitíase, alopecia e hipercolesterolemia. Outros efeitos mais raros passam por pancreatite, cardiomiopatia, ou, até mesmo, neuropatia ótica. (Cervenka & Kossoff, 2013).

A eficácia da KD no SD tem sido testada em vários estudos, maioritariamente retrospectivos e usando a dieta clássica, tendo sido obtidos, de um modo geral, resultados positivos. Recentemente, num estudo com 26 crianças com SD, procurou-se

avaliar, ao longo de 30 meses, a eficácia da KD na redução da frequência de crises, bem como, no desenvolvimento neuropsicológico das crianças. (Liu et al., 2019) Para tal, utilizou-se um grupo de controlo, não submetido a KD, de modo a que se pudessem tirar conclusões. No que diz respeito à frequência das crises, nos pacientes submetidos a KD verificou-se uma taxa de resposta de 38.4%, aos 12 meses, e de 15.4%, aos 30 meses. A avaliação do desenvolvimento neuropsicológico foi efetuada com recurso à Escala de Gesell antes, e após o tratamento com KD. Foram usadas duas variáveis, a “Idade de Desenvolvimento” (DA), medida em anos, e o Quociente de Desenvolvimento (DQ), definido como a DA/idade, sendo que, quando comparados os resultados obtidos no grupo submetido a KD, com os do grupo de controlo, não se observaram diferenças significativas, deixando em aberto a influência da KD no desenvolvimento neuropsicológico de crianças com SD.

A KD assume-se assim, pelo seu efeito no tratamento do SD, como uma opção de 2ª linha consensualmente aceite, podendo coexistir com as restantes terapêuticas. (Wirrell et al., 2017)

2. Estimulação Vagal

A estimulação vagal consiste na estimulação elétrica do nervo vago esquerdo, por ação de um eletrodo implantado, ligado a um gerador de pulso. Pensa-se que isto confere uma melhoria no controlo das crises ao modular o Locus coeruleus, tálamo e circuito de Papez, por meio de projeções noradrenérgicas e serotonérgicas. Além de estimulação de longa duração, é também possível a utilização de estímulos elétricos durante crises, de modo a pará-las. A implantação do dispositivo é cirúrgica e, apesar de ser normalmente bem tolerada, há o risco de complicações como infeção da ferida cirúrgica, rouquidão, odinofagia e tosse. (Wirrell & Nabbout, 2019)

Numa meta-análise de 68 pacientes com SD, observou-se uma diminuição da frequência das crises superior a 50%, em 52.9% dos participantes. (Dibué-Adjei et al., 2017) Um outro estudo documentou que houve melhorias na cognição e discurso dos pacientes submetidos ao tratamento em um terço dos casos. (Fulton et al., 2017)

No consenso de 2017, a Estimulação Vagal surgia como terapêutica a ser considerada para doentes em que as primeiras e segundas linhas de tratamento, incluindo a KD, já tivessem sido tentadas. (Wirrell et al., 2017)

3. Estimulação do desenvolvimento psicomotor

O aparecimento de alterações no desenvolvimento psicomotor das crianças faz parte do fenótipo do SD. Estas são afetadas não só pela intensidade, frequência e duração das crises mas também pela própria mutação no gene SCN1A. Tipicamente, ataxia, marcha anormal, perturbação de desenvolvimento intelectual, dificuldades de comunicação e perturbações de comportamento surgem cedo na vida da criança e persistem pela vida adulta. (Gataullina & Dulac, 2017) Tudo isto contribui para a deterioração da qualidade de vida do paciente e dos seus cuidadores, pelo que é importante não descurar estes aspetos, aquando da nossa abordagem.

A inclusão de vários profissionais especializados, desde psicólogos, a nutricionistas e assistentes sociais no plano de tratamento é de extrema importância na gestão da doença, quer para a criança, quer para os familiares e cuidadores. (Wirrell et al., 2017) Recomenda-se que a criança seja submetida a uma avaliação multidisciplinar do seu desenvolvimento, antes da entrada na escola. (Wirrell et al., 2017) Tal permitirá a criação de estratégias adequadas, que incluem o apoio por parte de fisioterapeutas, terapeutas da fala e ocupacionais. A existência de um sistema de apoio educativo especializado na escola, bem como, o recurso à psicologia, assumem também uma grande importância, no sentido de minimizar os atrasos de desenvolvimento que vão, inevitavelmente, surgir com a progressão da doença.

Fármacos em Desenvolvimento

1. Soticlestat

O soticlestat, também referido como TAK-935, é um fármaco experimental que está a ser desenvolvido, com o objetivo de ser utilizado no tratamento de encefalopatias epiléticas, como o SD. O soticlestat atua como inibidor seletivo da enzima colesterol 24-hidroxilase (CH24H) que desempenha um papel importante na regulação do glutamato. Níveis elevados de CH24H levam à ativação das vias de sinalização do glutamato. Assim, ao inibir a CH24H, o soticlestat deverá ser capaz de reduzir o número e intensidade das crises, devido à sua ação na diminuição dos níveis de glutamato, resultando numa menor ativação dos recetores NMDA, que são os principais responsáveis pela mediação de respostas excitatórias no Sistema Nervoso Central.

Entre 2014 e 2016, foram realizados dois estudos de fase 1 (NCT02201056, NCT02539134) pretendendo demonstrar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do soticlestat. No primeiro, demonstrou-se a segurança da administração de uma dose única de soticlestat, até os 1350mg, sendo que os efeitos adversos mais comuns foram cefaleias e náuseas. Já no segundo, testou-se o efeito do tratamento com soticlestat, durante 14 dias, tendo sido demonstrado a sua tolerância em doses de 400mg diárias. ("Home - ClinicalTrials.gov", 2021)

Em 2017 e 2018, procedeu-se à fase seguinte dos ensaios, com a realização de um estudo multicêntrico, de fase 1b/2a. (Halford et al., 2021) Desta feita, testou-se a segurança e tolerabilidade do soticlestat durante 12 semanas em pacientes com síndromes epiléticas, incluindo SD, e Síndrome de Lennox-Gastaut. Os resultados obtidos forneceram mais evidências acerca do perfil de segurança do soticlestat. Além disso, os dados suportam a ideia de que o perfil farmacocinético do soticlestat é semelhante em adultos saudáveis e adultos com encefalopatias epiléticas. Demonstrou-se ainda que o soticlestat tem um efeito claro na redução dos níveis séricos de CH24H, sugerindo que esse possa servir como um biomarcador da atividade farmacodinâmica. Dois outros estudos de fase 2 (NCT03635073, NCT03650452) que procuram avaliar a segurança e tolerância a longo prazo do soticlestat, em pacientes com SD e Síndrome de

Lennox-Gastaut, estão a ser realizados atualmente, com os resultados a terem sido parcialmente publicados. Até agora, o perfil de segurança permanece idêntico ao reportado nos estudos anteriores, tendo sido ainda observada uma redução na frequência das crises, no grupo em que foi administrado soticlestat, comparativamente ao placebo. ("Soticlestat Significantly Reduces Seizure Frequency in Children...", 2021) Atualmente, em face dos resultados prometedores, há planos para o início de um estudo de fase 3 ainda este ano, de modo a verificar a eficácia do soticlestat, bem como, compará-lo com outros tratamentos atuais.

2. Ataluren

O ataluren é um fármaco que atua ao suprimir codões stop prematuros permitindo, desse modo, a produção de proteínas completas, mesmo a partir de genes afetados por mutações nonsense. (Miziak & Czuczwar, 2020) Atualmente, é já utilizado no tratamento de alguns casos de Distrofia Muscular de Duchenne. (Dibué-Adjei et al., 2017)

Foram publicados, recentemente, os resultados de um ensaio clínico de fase 2, no qual se testou a segurança e eficácia do ataluren em crianças com Transtorno de Deficiência de CDKL5 (CDD) e com SD causado por codões de stop prematuros. (Devinsky et al., 2021) Os resultados sustentaram o perfil de segurança do ataluren. No entanto, não se demonstrou qualquer redução na frequência das crises, quando comparado com o grupo placebo.

Ainda assim, mantém-se a crença de que o ataluren possa trazer resultados positivos, que não se limitariam à redução dos sintomas, mas atuariam também nas causas subjacentes, tendo assim um impacto no atraso do desenvolvimento e outras componentes da doença.

3. Clemizole (EPX-100)

O clemizole constitui um possível novo método de tratamento para pessoas com SD. Trata-se de um anti-histamínico que foi reaproveitado, uma vez que atua também ao

nível das vias de sinalização da serotonina, que se pensam estar alteradas em pacientes com SD. (Griffin et al., 2017)

Um ensaio clínico de fase I (NCT04069689) testou e confirmou a segurança e farmacocinética do clemizole, sendo que, de momento, decorre o recrutamento para um estudo de fase II, que visa avaliar o efeito do clemizole como terapia adjuvante no SD (NCT04462770). ("Home - ClinicalTrials.gov", 2021)

4. Verapamil

O verapamil é um fármaco utilizado atualmente para tratar a hipertensão arterial, angina e certos distúrbios do ritmo cardíaco. O seu mecanismo de ação passa por bloquear os canais de cálcio tipo L dependentes de voltagem. Além disso, é um inibidor específico da glicoproteína P e da enzima CYP3A4, responsáveis pelo transporte e metabolismo de vários fármacos, podendo assim limitar a sua passagem pela barreira hematoencefálica (BHE). Ao modular o influxo de Ca^{2+} nos neurónios, o verapamil é capaz de regular a despolarização de membrana causada pelo funcionamento anormal dos canais de Na^{+} , restabelecendo assim o equilíbrio iónico da membrana. (Nicita et al., 2014) De destacar ainda, a habilidade do verapamil de atravessar a BHE.

Num estudo piloto realizado ao longo de 14 meses, o verapamil mostrou uma redução superior a 50% de todos os tipos de crises em 3, de 4 pacientes com SD, durante os primeiros 13 meses, com um agravamento posterior que levou à suspensão do estudo. (Nicita et al., 2014)

5. TANGO (STK-001)

TANGO, ou “Targeted Augmentation of Nuclear Gene Output”, é uma tecnologia que procura modular a ocorrência de eventos de splicing, de modo a aumentar a expressão de genes alvo e das proteínas correspondentes. Para tal, são utilizados oligonucléotidos antisense (ASO) específicos, capazes de despoletar este processo. (Han et al., 2020)

Um dos desafios que têm vindo a surgir, prende-se com o facto de a tecnologia ao nosso dispor atualmente não conseguir acomodar um gene tão longo e complexo como o

SCN1A. No sentido de ultrapassar estas limitações, desenvolveu-se um vetor viral que foi modificado para conter um fator de transcrição que regule positivamente a expressão de SCN1A e que seja seletivo para os interneurónios GABAérgicos. (Hoffman, 2021)

O STK-001 é um ASO que vai atuar aumentando os níveis do RNAm que codifica a proteína SCN1A, esperando assim, restaurar os níveis da proteína presente nos canais de sódio dependentes de voltagem e que se encontram diminuídos no SD. (Han et al., 2020)

Em ensaios pré-clínicos realizados em ratos com a mutação no gene SCN1A, o STK-001 reduziu a frequência e duração das crises, assim como, reduziu o risco de SUDEP em 89%. Além disso, demonstrou-se um aumento da expressão do gene SCN1A, codificando a proteína afetada no SD, nos cérebros dos ratos tratados. (Han et al., 2020)

Estes resultados levaram à realização de um ensaio de Fase 1/2a, no qual está a ser testada a segurança, tolerabilidade e eficácia do STK-001 como tratamento em crianças e adolescentes com SD. O ensaio está a decorrer atualmente, tendo, inclusivamente, já sido aprovada a utilização de doses mais elevadas do fármaco. ("FDA Allows Higher Dose of STK-001 for Adolescents, Children in...", 2021)

6. Lorcaserin (EPX-200)

O lorcaserin é outro composto que atua sobre as vias de sinalização da serotonina, mais concretamente como agonista dos recetores. Estudos pré-clínicos sugerem que a ativação dos recetores serotoninérgicos HTR2A e HTR2C tem efeitos antiepiléticos, o que é relevante uma vez que o lorcaserin atua sobre os recetores HTR2C. (Miziak & Czuczwar, 2020)

O lorcaserin foi testado como tratamento "off-label" em cinco crianças com SD grave, que apresentavam resistência a vários antiepiléticos utilizados. (Griffin et al., 2017) Este estudo foi conduzido ao abrigo do "Compassionate Drug Use Programme" da FDA e mostrou uma redução na frequência das crises em todas as crianças, durante o período em que foram administradas o lorcaserin. Além disso, demonstrou uma boa tolerância sem efeitos adversos de relevo.

Atualmente, o lorcaserin está a ser testado em estudos pré-clínicos.

| Estudos pré-clínicos | Fase 1 | Fase 2 | Fármacos aprovados |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lorcaserin (Agonista dos recetores da serotonina HTR2C) | TANGO (STK-001) (Aumenta a expressão de genes alvo, ao modular a ocorrência de eventos de splicing) | Soticlestat (Inibidor seletivo da enzima CH24H, envolvida na regulação do glutamato) | Fenfluramina (Serotoninérgico: aumenta a libertação de vesículas sinápticas e inibe a recaptção da serotonina) |
| | | Ataluren (Suprime codões stop prematuros, permitindo a produção de proteínas completas) | |
| | | Clemizole (Modula as vias de sinalização da serotonina) | Canabidiol (Diminuição do Ca ²⁺ intracelular; Inibição da recaptção da adenosina) |
| | | Verapamil (Inibidor da glicoproteína P, limitando a passagem de compostos pela BHE) | |

Tabela 1. Agentes farmacológicos aprovados ou em desenvolvimento para o SD.

Conclusão

O SD constitui uma encefalopatia epilética desafiante não só devido à sua predisposição para crises prolongadas mas também pela sua refratariedade à terapêutica e alterações de desenvolvimento associadas à doença. Atualmente, a prática na gestão do SD continua a passar por otimizar a terapêutica antiepilética, de modo a controlar as crises ao mesmo tempo que se minimizam os efeitos adversos dos fármacos.

Desde o consenso norte-americano em 2017, existem recomendações dirigidas a pacientes com SD que incluem o uso do VPA e do CLB como primeiras linhas, com a adição do STP, ou do TPM, em casos de mau controlo sintomático.

Ainda que este consenso constitua uma boa base para a orientação do tratamento, há a necessidade de adaptar as estratégias terapêuticas ao surgimento de novos fármacos e de evidências acerca dos já existentes.

Os novos fármacos para o SD, nos quais se incluem o STP, a FFA e o CBD, demonstraram um efeito significativo na redução da frequência das crises, com o STP a reduzir inclusivamente os casos de EME, justificando, desse modo, a sua inclusão nos esquemas terapêuticos iniciais. Do mesmo modo, os dados recolhidos acerca da eficácia da FFA e do CBD apontam para que estes fármacos possam fazer parte dos regimes de tratamento precoces, até mesmo como opções de 2ª linha, após os 2 anos de idade. Tudo isto levará a uma redução da frequência das crises, com um aumento dos intervalos de tempo sem crises, proporcionando um aumento da qualidade de vida para os pacientes e as suas famílias.

Ainda assim, o efeito destes fármacos no desenvolvimento cognitivo não está totalmente esclarecido devido à dificuldade em avaliar alterações nos curtos períodos de duração dos estudos. Além disso, os atrasos neuropsicológicos no SD são resultado não só dos episódios convulsivos prolongados e recorrentes mas também da própria canalopatia, causada pela mutação no gene SCN1A.

Assim, um grande foco deve ser dado ao diagnóstico precoce. Uma história de episódios recorrentes e prolongados de crises hemiclónicas, associadas a EEG e morfologias cerebrais normais, deve levantar a suspeita de estarmos perante um caso de SD. O diagnóstico precoce vai ter um impacto duplo, ao permitir o início imediato da

terapêutica adequada, ao mesmo tempo que permite evitar o uso de fármacos que exacerbem os sintomas, afetando negativamente o desenvolvimento.

Com o grande progresso que se verificou nos últimos anos, ao nível do controlo sintomático da doença, o foco deve agora centrar-se na melhoria do desenvolvimento psicomotor das crianças com SD. Ao passo que os tratamentos atuais se têm concentrado essencialmente na redução das crises, estão a surgir novas opções que visam tratar a canalopatia subjacente à doença e, assim, melhorar não só o controlo sintomático mas também impactar a presença e gravidade dos restantes componentes de doença associadas ao SD.

Bibliografia

- Abenhaim, L., Moride, Y., Brenot, F., Rich, S., Benichou, J., & Kurz, X. et al. (1996). Appetite-Suppressant Drugs and the Risk of Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal Of Medicine*, 335(9), 609-616. <https://doi.org/10.1056/nejm199608293350901>
- Balestrini, S., & Sisodiya, S. (2016). Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(1), 73-79. <https://doi.org/10.1111/ane.12611>
- Birnkrant, D., & Black, J. (2020). Year in review 2019: Neuromuscular diseases. *Pediatric Pulmonology*, *55*(10), 2542-2546. <https://doi.org/10.1002/ppul.24970>
- Boel, M., & Casaer, P. (1996). Add-On Therapy of Fenfluramine in Intractable Self-Induced Epilepsy. *Neuropediatrics*, *27*(04), 171-173. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973781>
- Bremer, A., Lossius, M., & Nakken, K. (2011). Dravet syndrome - considerable delay in making the diagnosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *125*(5), 359-362. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01609.x>
- Carvill, G., Weckhuysen, S., McMahon, J., Hartmann, C., Moller, R., & Hjalgrim, H. et al. (2014). GABRA1 and STXBP1: Novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*, *82*(14), 1245-1253. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000291>
- Catarino, C., Liu, J., Liagkouras, I., Gibbons, V., Labrum, R., & Ellis, R. et al. (2011). Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain*, *134*(10), 2982-3010. <https://doi.org/10.1093/brain/awr129>
- Catcheside, P., Mohtar, A., & Reynolds, K. (2014). Airflow resistance and CO2 rebreathing properties of anti-asphyxia pillows designed for epilepsy. *Seizure*, *23*(6), 462-467. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.007>

- Cervenka, M., & Kossoff, E. (2013). Dietary Treatment of Intractable Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning In Neurology*, 19, 756-766. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000431396.23852.56>
- Chipaux, M., Villeneuve, N., Sabouraud, P., Desguerre, I., Boddaert, N., & Depienne, C. et al. (2010). Unusual consequences of status epilepticus in Dravet syndrome. *Seizure*, 19(3), 190-194. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.007>
- Chiron, C., Helias, M., Kaminska, A., Laroche, C., de Toffol, B., & Dulac, O. et al. (2018). Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood?. *Epilepsia*, 59(9), 1705-1717. <https://doi.org/10.1111/epi.14536>
- Chiron, C., Marchand, M., Tran, A., Rey, E., d'Athis, P., & Vincent, J. et al. (2000). Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet*, 356(9242), 1638-1642. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03157-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03157-3)
- Connolly, H., Crary, J., McGoon, M., Hensrud, D., Edwards, B., Edwards, W., & Schaff, H. (1997). Valvular Heart Disease Associated with Fenfluramine–Phentermine. *New England Journal Of Medicine*, 337(9), 581-588. <https://doi.org/10.1056/nejm199708283370901>
- Connolly, M. (2016). Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(S3), S3-S8. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.243>
- Cross, J. H., Caraballo, R. H., Nabbout, R., Vigeveno, F., Guerrini, R., & Lagae, L. (2019). Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*, 60 Suppl 3, S39–S48. <https://doi.org/10.1111/epi.16334>
- Dalic, L., Mullen, S., Roulet Perez, E., & Scheffer, I. (2014). Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(2), 200-202. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12593>

- de Lange, I., Gunning, B., Sonsma, A., van Gemert, L., van Kempen, M., & Verbeek, N. et al. (2018). Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*, *59*(6), 1154-1165. <https://doi.org/10.1111/epi.14191>
- de Lange, I., Gunning, B., Sonsma, A., van Gemert, L., van Kempen, M., & Verbeek, N. et al. (2018). Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*, *59*(6), 1154-1165. <https://doi.org/10.1111/epi.14191>
- De Liso, P., Pironi, V., Mastrangelo, M., Battaglia, D., Craiu, D., & Trivisano, M. et al. (2020). Fatal Status Epilepticus in Dravet Syndrome. *Brain Sciences*, *10*(11), 889. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110889>
- Depienne, C., Bouteiller, D., Keren, B., Cheuret, E., Poirier, K., & Trouillard, O. et al. (2009). Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. *Plos Genetics*, *5*(2), e1000381. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000381>
- Devinsky, O., Cilio, M., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., & Hill, C. et al. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, *55*(6), 791-802. <https://doi.org/10.1111/epi.12631>
- Devinsky, O., Cross, J., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., & Nabbout, R. et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal Of Medicine*, *376*(21), 2011-2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611618>
- Devinsky, O., King, L., Bluvstein, J., & Friedman, D. (2021). Ataluren for drug-resistant epilepsy in nonsense variant-mediated Dravet syndrome and CDKL5 deficiency disorder. *Annals Of Clinical And Translational Neurology*, *8*(3), 639-644. <https://doi.org/10.1002/acn3.51306>

- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., & Sullivan, J. et al. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 15(3), 270-278. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00379-8)
- Dibué-Adjei, M., Fischer, I., Steiger, H., & Kamp, M. (2017). Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 50, 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.007>
- Dravet, C. (2011). The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52, 3-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x>
- Dravet, C., & Oguni, H. (2013). Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handbook Of Clinical Neurology*, 627-633. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52891-9.00065-8>
- Dressler, A., Trimmel-Schwahofer, P., Reithofer, E., Mühlebner, A., Gröppel, G., & Reiter-Fink, E. et al. (2015). Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Research*, 109, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014>
- *FDA Allows Higher Dose of STK-001 for Adolescents, Children in...* Dravet Syndrome News. (2021). Retrieved 29 June 2021, from <https://dravetsyndromenews.com/2020/12/08/fda-allows-higher-dose-stk-001-for-adolescents-children-with-dravet-syndrome-in-monarch-trial/>.
- Fisher, J. (2011). The effects of stiripentol on GABAA receptors. *Epilepsia*, 52, 76-78. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03008.x>
- Fulton, S., Van Poppel, K., McGregor, A., Mudigoudar, B., & Wheless, J. (2017). Vagus Nerve Stimulation in Intractable Epilepsy Associated With SCN1A Gene Abnormalities. *Journal Of Child Neurology*, 32(5), 494-498. <https://doi.org/10.1177/0883073816687221>
- Gataullina, S., & Dulac, O. (2017). From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*, 44, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.014>

- Genton, P., Velizarova, R., & Dravet, C. (2011). Dravet syndrome: The long-term outcome. *Epilepsia*, 52, 44-49. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03001.x>
- Giraud, C., Treluyer, J., Rey, E., Chiron, C., Vincent, J., Pons, G., & Tran, A. (2006). IN VITRO AND IN VIVO INHIBITORY EFFECT OF STIRIPENTOL ON CLOBAZAM METABOLISM. *Drug Metabolism And Disposition*, 34(4), 608-611. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.007237>
- Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., & Bainbridge, J. et al. (2016). Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*, 16(1), 48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
- Gray, R., & Whalley, B. (2020). The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord*, 22. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>
- Griffin, A., Hamling, K., Knupp, K., Hong, S., Lee, L., & Baraban, S. (2017). Clemizole and modulators of serotonin signalling suppress seizures in Dravet syndrome. *Brain*, aww342. <https://doi.org/10.1093/brain/aww342>
- Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P., Belmonte, A., Kaminska, A., & Dulac, O. (1998). Lamotrigine and Seizure Aggravation in Severe Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*, 39(5), 508-512. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01413.x
- Halford, J., Sperling, M., Arkilo, D., Asgharnejad, M., Zinger, C., & Xu, R. et al. (2021). A phase 1b/2a study of soticlestat as adjunctive therapy in participants with developmental and/or epileptic encephalopathies. *Epilepsy Research*, 174, 106646. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106646>
- Han, Z., Chen, C., Christiansen, A., Ji, S., Lin, Q., & Anumonwo, C. et al. (2020). Antisense oligonucleotides increase Scn1a expression and reduce seizures and SUDEP incidence in a mouse model of Dravet syndrome. *Science Translational Medicine*, 12(558), eaaz6100. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6100>

- Hoffman, M. (2021). *The Potential of Gene Therapy to Treat SCN1A-Positive Epilepsy*. *Neurology live*. Retrieved 22 June 2021, from <https://www.neurologylive.com/view/the-potential-of-gene-therapy-to-treat-scn1apositive-epilepsy>.
- *Home - ClinicalTrials.gov*. *Clinicaltrials.gov*. (2021). Retrieved 20 June 2021, from <https://clinicaltrials.gov>.
- Inoue, Y., Ohtsuka, Y., Oguni, H., Tohyama, J., Baba, H., & Fukushima, K. et al. (2009). Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 50(11), 2362-2368. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02179.x>
- Jullien, V., Chhun, S., Rey, E., Dulac, O., Tod, M., Chiron, C., & Pons, G. (2014). Pharmacokinetics of Clobazam and N-Desmethyloclobazam in Children with Dravet Syndrome Receiving Concomitant Stiripentol and Valproic Acid. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(5), 527-536. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0223-5>
- Knupp, K., & Wirrell, E. (2018). Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 32(4), 335-350. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0511-y>
- Lagae, L., Sullivan, J., Knupp, K., Laux, L., Polster, T., & Nikanorova, M. et al. (2019). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10216), 2243-2254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32500-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32500-0)
- Lewis, D., Shinnar, S., Hesdorffer, D., Bagiella, E., Bello, J., & Chan, S. et al. (2014). Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Annals Of Neurology*, 75(2), 178-185. <https://doi.org/10.1002/ana.24081>
- Liu, F., Peng, J., Zhu, C., Xiao, H., He, F., Yin, F., & Chen, C. (2019). Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome: A focus on neuropsychological development. *Epilepsy & Behavior*, 92, 98-102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.016>
- Losito, E., Kuchenbuch, M., Chemaly, N., Laschet, J., Chiron, C., Kaminska, A., & Nabbout, R. (2017). Age-related "Sleep/nocturnal" tonic and tonic clonic seizure

clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 74, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.037>

- Maguire, M., Jackson, C., Marson, A., & Nevitt, S. (2020). Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2020(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011792.pub3>
- Martin, J., Kümmerle, A., & Rautenstraub, B. (2015). Hallucinations and delusions are frequently reported in individuals with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 52, 222-224. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.013>
- Miller, I. O., & Sotero de Menezes, M. A. (2007). *SCN1A* Seizure Disorders. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle.
- Miziak, B., & Czuczwar, S. (2020). Advances in the design and discovery of novel small molecule drugs for the treatment of Dravet Syndrome. *Expert Opinion On Drug Discovery*, 16(5), 579-593. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1857722>
- Nabbout, R., Desguerre, I., Sabbagh, S., Depienne, C., Plouin, P., Dulac, O., & Chiron, C. (2008). An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Research*, 81(1), 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.015>
- Nabbout, R., Mistry, A., Zuberi, S., Villeneuve, N., Gil-Nagel, A., & Sanchez-Carpintero, R. et al. (2020). Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens. *JAMA Neurology*, 77(3), 300. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4113>
- Nicita, F., Spalice, A., Papetti, L., Nikanorova, M., Iannetti, P., & Parisi, P. (2014). Efficacy of verapamil as an adjunctive treatment in children with drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Seizure*, 23(1), 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.009>
- Pensel, M., Nass, R., Taubøll, E., Aurlien, D., & Surges, R. (2020). Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives.

Expert Review Of Neurotherapeutics, 20(5), 497-508.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>

- Ragona, F. (2011). Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52, 39-43. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03000.x>
- REDONDO, P., VICENTE, J., ESPANA, A., SUBIRA, M., DE FELIPE, I., & QUINTANILLA, E. (1996). Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *British Journal Of Dermatology*, 135(6), 999-1002. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1111.x>
- Ryvlin, P., Ciumas, C., Wisniewski, I., & Beniczky, S. (2018). Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention. *Epilepsia*, 59, 61-66. <https://doi.org/10.1111/epi.14054>
- Saito, Y., Oguni, H., Awaya, Y., Hayashi, K., & Osawa, M. (2001). Phenytoin-Induced Choreoathetosis in Patients with Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Neuropediatrics*, 32(5), 231-235. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19116>
- Scheffer, I. (2012). Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. *European Journal Of Paediatric Neurology*, 16, S5-S8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.04.007>
- Shmuelly, S., Sisodiya, S., Gunning, W., Sander, J., & Thijs, R. (2016). Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy & Behavior*, 64, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.007>
- Siegler, Z., Barsi, P., Neuwirth, M., Jerney, J., Kassay, M., & Janszky, J. et al. (2005). Hippocampal Sclerosis in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy: A Retrospective MRI Study. *Epilepsia*, 46(5), 704-708. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.41604.x>
- Snoeijen-Schouwenaars, F., Veendrick, M., van Mierlo, P., van Erp, G., de Louw, A., & Kleine, B. et al. (2015). Carbamazepine and oxcarbazepine in adult patients with Dravet syndrome: Friend or foe?. *Seizure*, 29, 114-118. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.010>

- *Soticlestat Significantly Reduces Seizure Frequency in Children...* Dravet Syndrome News. (2021). Retrieved 22 June 2021, from <https://dravetsyndromenews.com/2020/09/08/soticlestat-reduces-seizure-frequency-in-children-with-dravet-syndrome-top-line-data-show/>.
- Sourbron, J., Smolders, I., de Witte, P., & Lagae, L. (2017). Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. *Frontiers In Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00191>
- Surges, R., von Wrede, R., Porschen, T., & Elger, C. (2018). Knowledge of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) among 372 patients attending a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy & Behavior*, 80, 360-364. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.036>
- Wallace, A., Wirrell, E., & Kenney-Jung, D. (2016). Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Pediatric Drugs*, 18(3), 197-208. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0171-7>
- Wheless, J., Fulton, S., & Mudigoudar, B. (2020). Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatric Neurology*, 107, 28-40. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005>
- Wirrell, E. (2016). Treatment of Dravet Syndrome. *Canadian Journal Of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43(S3), S13-S18. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.249>
- Wirrell, E., & Nabbout, R. (2019). Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs*, 33(9), 867-881. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00666-8>
- Wirrell, E., Laux, L., Donner, E., Jette, N., Knupp, K., & Meskis, M. et al. (2017). Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology*, 68, 18-34.e3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>

- Wolff, M., Cassé-Perrot, C., & Dravet, C. (2006). Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings. *Epilepsia*, 47(s2), 45-48. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00688.x>.
- Yapici, A. K., Fidanci, M. K., Kilic, S., Balamtekin, N., Mutluay Arslan, M., Yavuz, S. T., & Kalman, S. (2014). Stevens-Johnson Syndrome triggered by a combination of clobazam, lamotrigine and valproic acid in a 7-year-old child. *Annals of burns and fire disasters*, 27(3), 121–125.
- Ziobro, J., Eschbach, K., Sullivan, J., & Knupp, K. (2018). Current Treatment Strategies and Future Treatment Options for Dravet Syndrome. *Current Treatment Options In Neurology*, 20(12). <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0537-y>