



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RICARDO MANUEL COUTINHO MARTINS

Fenfluramina na epilepsia pediátrica refratária

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CRISTINA DUARTE PEREIRA

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

ABRIL/2022

Fenfluramina na epilepsia pediátrica refratária

Revisão Sistemática

Área científica de Pediatria

TRABALHO FINAL DO 6º ANO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA PARA
ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE

1. Mestrando da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra:
Ricardo Manuel Coutinho Martins
ricardo94martins@gmail.com
2. Orientadora:
Doutora Cristina Duarte Pereira
Neuropediatria, Neurofisiologia do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra e Assistente convidada da Clínica Universitária da
Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
cristina.pereira@chuc.min-saude.pt
3. Coorientadora:
Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira
Diretora do Centro de Desenvolvimento da Criança e do Hospital Pediátrico e
Professora Catedrática convidada da Clínica Universitária de Pediatria da
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
guiomar@chuc.min-saude.pt

Índice

Lista de Abreviaturas e Siglas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	9
Resultados	11
Discussão	12
Eficácia	12
Efeitos adversos	17
Limitações	19
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Referências bibliográficas	22
Anexos	26
I – Escala de Melhoria de Impressão Clínica Global	26
II – Escala de BRIEF2	27

Lista de Abreviaturas e Siglas

FAE – Fármacos Antiepiléticos

OMS – Organização Mundial de Saúde

SD – Síndrome de Dravet

SLG – Síndrome de Lennox-Gastaut

FFA – Fenfluramina

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*

SUDEP - *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*

CC – Crises Convulsivas

CGI-I – *Clinical Global Impression-Improvement*

BRIEF2 - *Behavior Rating Inventory of Executive Function (2nd Edition)*

ERI – *Emotion Regulation Index*

CRI – *Cognitive Regulation Index*

GEC – *Global Executive Composite*

Resumo

Introdução: A epilepsia pediátrica é uma doença que afeta um a dois por cento das crianças em todo o mundo. A fenfluramina é um fármaco com potencial de redução ou mesmo de remissão das crises epiléticas características da doença. O objetivo desta revisão sistemática é investigar a atuação do fármaco na epilepsia pediátrica refratária à terapêutica convencional instituída.

Materiais e métodos: Foram acedidas as plataformas de pesquisa bibliográficas da *PubMed* e *Cochrane*, para pesquisar artigos científicos publicados nos últimos cinco anos, em concordância com os critérios de inclusão: (a) população em idade pediátrica; (b) diagnóstico de epilepsia refratária; (c) terapêutica com fenfluramina. Consideraram-se os seguintes critérios de exclusão: (a) amostra apenas com população adulta; (b) inclusão de crianças com epilepsias controladas. Esta revisão sistemática cumpre as normativas e itens da lista “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses”.

Resultados: No total foram selecionados oito artigos originais para análise completa dos resultados segundo os critérios de inclusão e de exclusão.

Discussão: A fenfluramina foi eficaz na redução de crises epiléticas na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut, com resultados inequívocos da sua ação. Proporcionou a remissão completa de crises numa pequena taxa das amostras populacionais. Há uma sólida associação entre o uso do fármaco e a melhoria do estado clínico geral, da função executiva diária e da qualidade de vida destes pacientes. A fenfluramina manteve um bom perfil de segurança, apesar de manifestar alguns efeitos adversos transversais a todos os estudos incluídos. Não foram registados sinais relevantes de alterações valvulares cardíacas ou de hipertensão arterial pulmonar.

Conclusão: Através desta revisão sistemática podemos considerar a fenfluramina como um fármaco clinicamente eficaz na epilepsia pediátrica refratária, nomeadamente na síndrome de Dravet e de Lennox-Gastaut. É necessário continuar a investigação do fármaco com o objetivo de obter mais resultados que suportem a eficácia e segurança demonstradas.

Palavras-chave: Fenfluramina; epilepsia pediátrica; síndrome de Dravet; síndrome de Lennox-Gastaut.

Abstract

Introduction: Epilepsy is a disease which affects one to two percent of children worldwide. Fenfluramine is a drug with potential for reduction or even remission of seizures of the disease. The objective of this systematic review is to investigate its mechanism and effectiveness when used to treat pediatric drug-resistant epilepsy.

Materials and Methods: We searched through *PubMed* and *Cochrane* for scientific articles of the last five years according to these inclusion criteria: (a) pediatric population; (b) diagnosis of drug-resistant epilepsy; (c) therapy with fenfluramine. We also considered the following exclusion criteria: (a) studies' sample with adult population only; (b) children with controlled epilepsy. This systematic review complies with the items from "Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses".

Results: Eight original articles were selected for a complete analysis of the results demonstrated by each individual study. Fenfluramine was effective in reducing seizures on Dravet's and Lennox-Gastaut's syndrome, with great results. It was capable of achieving complete remission of seizures in a small rate of the population sample. There is a positive association between the use of fenfluramine and the improvement of general clinical well-being, daily executive functioning and quality of life of these children. Although a few side effects were shown, which were common among the studies, no safety issues were raised. Furthermore, no signs of cardiac valvular disease or pulmonary arterial hypertension were noticed.

Conclusion: This systematic review showed that fenfluramine is a clinically effective drug on pediatric resistant epilepsy particularly in Dravet and Lennox-Gastaut syndrome. The fenfluramine studies must be continued with the objective of obtaining consistent results that support the efficacy and safety demonstrated.

Keywords: Fenfluramine; pediatric epilepsy; Dravet syndrome; Lennox-Gastaut syndrome.

Introdução

Epilepsia é uma doença do sistema nervoso central resultante de disfunção transitória da atividade elétrica cerebral, que se traduz clinicamente pela ocorrência de crises epiléticas. Para efeitos de diagnóstico é necessária a ocorrência de uma crise epilética não provocada, associada a um distúrbio cerebral contínuo capaz de provocar novas crises, podendo existir consequências do neurodesenvolvimento, psicológicas e sociais.¹

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é uma doença que afeta cerca de 50 milhões de crianças e adultos no mundo, sendo que em cada ano são diagnosticados cerca de 2.4 milhões de novos casos.² Estima-se que a doença afete cerca de 50 mil pessoas em Portugal, com uma incidência de 50 doentes em 100.000 habitantes/ano.³

A epilepsia considera-se refratária quando as crises epiléticas persistem apesar de dois esquemas terapêuticos de Fármacos Antiepiléticos (FAE) devidamente selecionados e administrados em doses terapêuticas, usados em monoterapia ou em combinação.

A epilepsia refratária representa cerca de 30% dos casos de todas as epilepsias.⁴ Existem várias síndromes clínicas que cursam com epilepsia refratária, de entre as quais as síndromes de Dravet (SD) e Lennox-Gastaut (SLG); para estas têm sido dirigidos os ensaios clínicos mais recentes.⁵ Por esse motivo, esta revisão sistemática tem mais enfoque na análise de dados detalhados acerca destas duas síndromes, sendo que constituem a quase totalidade de estudos existentes.

A SD é uma encefalopatia epilética rara, causada maioritariamente por mutações no gene SCN1A (*Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1*), com manifestações clínicas através de crises epiléticas polimórficas com convulsões febris precoces clónicas, mioclonias, ausências e crises focais complexas e encefalopatia com regressão do desenvolvimento psicomotor.^{6,7}

A SLG é classificada também como uma encefalopatia epilética rara, com início na infância (2-6 anos), de etiologia genética, estrutural ou metabólica na maioria dos doentes, embora numa minoria a causa não seja conhecida. Clinicamente apresenta-se com crises convulsivas tónicas e tónico-clónicas generalizadas, crises mioclónicas, ausências atípicas, atónicas, *status epilepticus e status* não convulsivo. Além disso, há uma associação com a perturbação do desenvolvimento intelectual de grau moderado a grave.⁷

Os regimes terapêuticos na epilepsia refratária ao tratamento são tendencialmente individualizados, uma vez que não existem, até ao momento, diretrizes específicas de tratamento efetivo.

No que concerne à síndrome de Dravet, o valproato de sódio e o clobazam (este num regime intermitente pelo risco de habituação) ganham importância como fármacos de primeira linha no esquema terapêutico sugerido por grupos de peritos. Já o estiripentol ou o topiramato, em associação, podem ser usados como uma terapêutica de segunda linha, em situações de controlo inadequado de crises com os fármacos anteriores. A fenfluramina surge, juntamente com o canabidiol, levetiracetam e o fenobarbital, como fármacos pertencentes à terceira linha de tratamento.⁸

Quanto à Síndrome de Lennox-Gastaut, o valproato de sódio é um dos fármacos mais usados como primeira linha de tratamento. Outros como a lamotrigina, a rufinamida, o topiramato e o clobazam têm demonstrado eficácia na redução de crises epiléticas e, por isso, podem ser usados, em situações específicas, para controlo destas.⁹ O canabidiol e a fenfluramina são dois fármacos que, pelos seus recentes resultados promissores em estudos clínicos randomizados, são usados como terapia adjuvante em diversos esquemas de antiepiléticos.

Inicialmente, na década de 1960, a fenfluramina (FFA) foi identificada como um fármaco anorexigénico e posteriormente, em 1973, foi aprovada internacionalmente para o tratamento da obesidade.⁶ Mais tarde, na década de 80, surgiram os primeiros relatórios acerca do potencial uso deste fármaco na epilepsia, contudo foi retirada do mercado em 1997¹⁰, por suspeita de associação com hipertensão pulmonar e valvulopatias cardíacas.

Foi aprovada e reintroduzida na União Europeia em 2020, com o propósito do uso como terapêutica adjuvante, em crianças com mais de dois anos, com síndrome de Dravet.¹¹

A fenfluramina é um derivado da anfetamina, tendo sido inicialmente desenvolvida como um supressor do apetite no tratamento da obesidade, como foi supramencionado.¹² O seu mecanismo de atuação baseia-se no aumento dos níveis extracelulares de serotonina (5-HT) através da interação com proteínas transportadoras de serotonina e apresenta atividade antagonista nos recetores 5-HT (5-HT1D e 5-HT2C).¹³ Além disso, esta ação é auxiliada de uma forma sinérgica pela ativação funcional dos recetores sigma-1, através da modulação alostérica.¹⁴

A eficácia de um fármaco é definida pela redução em 50% ou mais da frequência de crises epiléticas comparativamente com o período prévio à terapêutica antiepilética.¹⁵ A remissão de crises é alcançada pela obtenção de um período livre de crises no mínimo três vezes superior ao mais longo intervalo entre crises prévio à terapêutica antiepilética.¹⁶

Embora existam diversos fármacos antiepiléticos e intervenções médicas tais como dieta cetogénica, cirurgia e estimulação do nervo vago, a investigação ainda continua focada no sentido de proporcionar aos doentes uma resposta às crises mais favorável, com taxas mais

elevadas de sucesso terapêutico e um bom perfil de segurança, associado a menor desenvolvimento de efeitos adversos.¹⁷

Assim como todos os fármacos, a fenfluramina apresenta o risco de gerar efeitos adversos. Define-se efeito adverso como uma reação que é prejudicial e não propositada após sujeição a um fármaco que ocorre quando se aplica a seres humanos com diagnóstico de epilepsia.¹⁶

Devido aos riscos de morte súbita, perturbação do desenvolvimento intelectual e outras consequências neurológicas como défices neuromotores e distúrbios comportamentais¹⁸, associados a um controlo insuficiente das crises epiléticas, há uma necessidade urgente em desenvolver novas terapêuticas que sejam capazes de diminuir estes problemas.

Por estas razões, iremos investigar os efeitos da fenfluramina no sentido de compreender a sua eficácia, segurança e a tolerabilidade dos pacientes pediátricos.

Materiais e Métodos

A revisão sistemática apresentada foi elaborada tendo como diretrizes de base, o conjunto global das mais recentes recomendações, expressas pelos itens presentes na lista de verificação do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*).

Foram incluídos artigos randomizados e não randomizados, mais especificamente: ensaios clínicos controlados e não controlados, estudos de coorte prospectivos, estudos observacionais, estudos longitudinais, estudos retrospectivos e estudos de extensão para a análise final qualitativa, sem meta-análise incluída na presente revisão sistemática. Foram critérios de inclusão: (a) população em idade pediátrica; (b) diagnóstico de epilepsia refratária; (c) terapêutica com fenfluramina.

Excluíram-se artigos de comentários, opiniões, cartas, revisões, séries de casos, relatos de casos, resumos e posters de conferências. Foram também excluídos: (a) artigos apenas com população adulta; (b) inclusão de crianças com epilepsias controladas.

Foram selecionados artigos, recorrendo ao uso de filtros para auxiliar no processo de pesquisa bibliográfica, com base em critérios predefinidos de elegibilidade: patologia epilética resistente ao tratamento (como SD e SLG), artigos em língua inglesa, artigos publicados nos últimos cinco anos (artigos com ano de publicação de 2016 ou subsequentes) e inclusão de dados de pacientes nas idades pediátricas, exclusiva ou maioritariamente, que constituem a amostra.

As bases de dados acedidas e analisadas foram a PubMed e a Cochrane, tendo sido efetuada a última pesquisa na data de 28 de fevereiro de 2022, usando as seguintes palavras-chave no respetivo processo: "Fenfluramine", "Pediatric Epilepsy", "Dravet Syndrome", "Lennox-Gastaut Syndrome" e "Drug Resistant Epilepsy".

Todos os dados recolhidos através da consulta de artigos científicos foram gerenciados e organizados pela plataforma de trabalho do Mendeley. A facilidade de execução de tarefa proporcionou infinitas e intuitivas possibilidades de coordenar e agrupar dados, o que torna a comparação e discussão de temáticas mais simples, direta e espontânea.

Os artigos da pesquisa preambular foram identificados pelos resultados alcançados usando as palavras-chave referidas e após aplicação dos filtros mencionados. Numa fase inicial, procedeu-se à triagem de artigos, pela remoção dos duplicados. Após este passo, os títulos e resumos dos artigos foram analisados sinteticamente e individualmente, de forma que determinados artigos não relacionados com a temática pretendida e artigos sem aparentes

dados específicos e úteis para responderem à questão central a que nos propomos, fossem também excluídos no processo de seleção faseada. Na fase final da seleção de artigos, foi efetuada uma análise ainda mais profunda e dinâmica, pela leitura integral e completa dos artigos selecionados, para que fosse possível excluir artigos contendo resultados irrelevantes ou inexistentes, amostra insignificativa ou desenho de estudo inadequado.

Os principais objetivos da revisão sistemática abrangem: investigação da eficácia da fenfluramina, através do conhecimento das taxas de redução de crises convulsivas ou não convulsivas superiores a 50% (limite inferior para considerarmos como clinicamente eficaz) em doentes com epilepsia pediátrica refratária; o impacto do tratamento com fenfluramina nas comorbilidades; apurar o perfil de segurança farmacológico e tolerabilidade, pelos efeitos adversos e secundários demonstrados pelos estudos pesquisados e ainda avaliar uma possível interferência neurodesenvolvimental. Os objetivos secundários incidem na compreensão da forma como a qualidade de vida dos doentes é afetada pelas crises, na avaliação da taxa de crianças com redução de crises superior a 75% ou mesmo de 100% e, por fim, o intervalo médio de número de dias consecutivos sem crises convulsivas.

Resultados

Após concluídos os processos de identificação e triagem dos artigos nas plataformas de pesquisa bibliográfica da PubMed de Cochrane, foram selecionados oito artigos originais para uma análise completa e detalhada.

Todos os artigos elegíveis foram incluídos nesta revisão sistemática pelo facto de apresentarem dados pertinentes e fidedignos para sustentar a hipótese formulada. O fluxograma representativo deste processo apresenta-se a seguir, na figura 1.

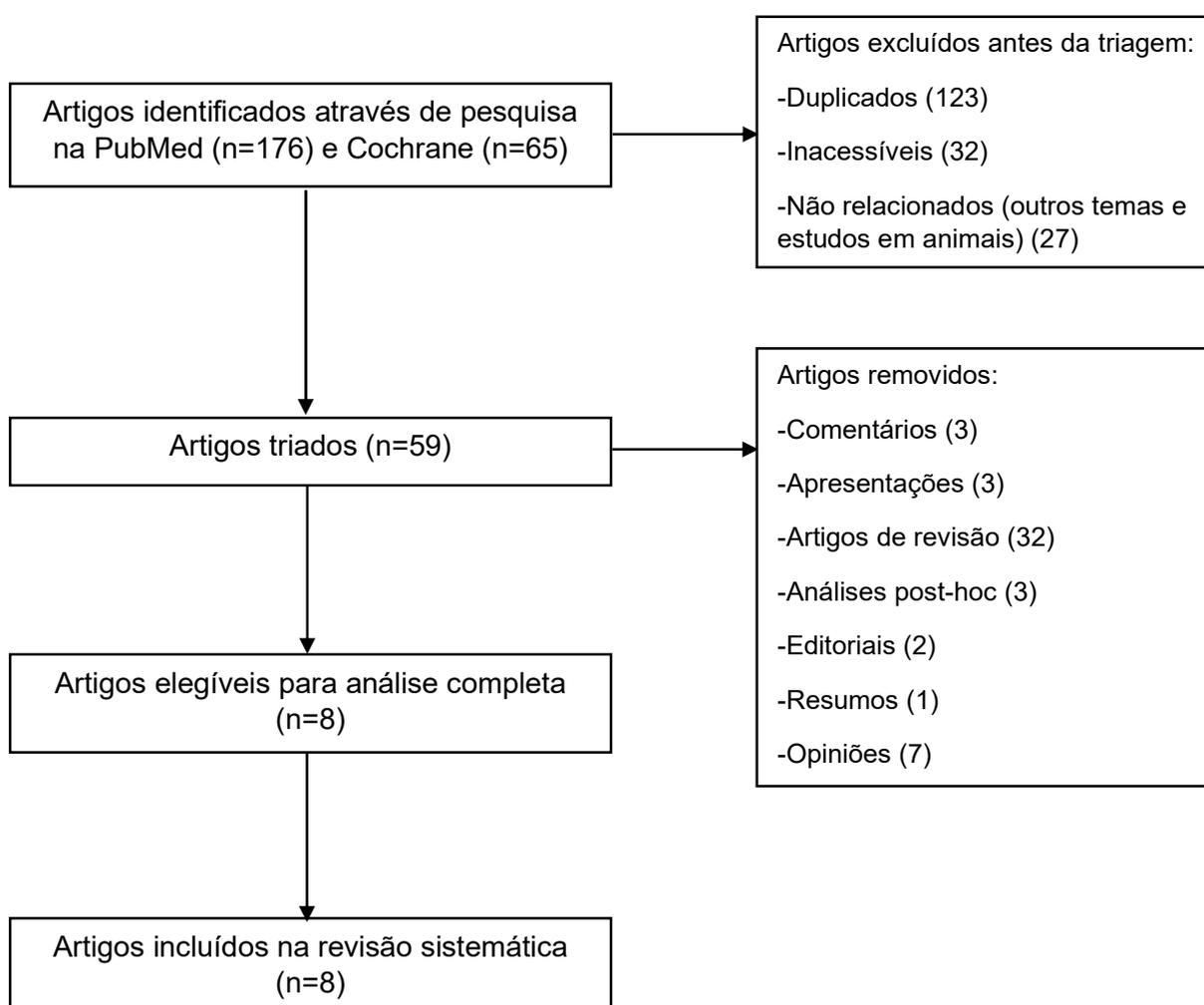


Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos incluídos

Discussão

A epilepsia pediátrica refratária ao tratamento com Fármacos Antiepiléticos (FAE) é uma doença rara que afeta uma parte dos casos de muitas patologias que se classificam como epilepsias. De facto, existe evidência de que a fenfluramina pode ser usada como um FAE, no sentido de diminuir a quantidade mensal destas crises, em relação com as registadas em períodos anteriores ao seu uso, a demonstrar pelos resultados obtidos na *tabela 1*.

Estudos sugerem que pacientes com SD, que sofrem maior taxa de crises consideradas graves estão em maior risco de desenvolver *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* (SUDEP) e têm pior prognóstico em termos de neurodesenvolvimento.¹⁹

Eficácia

No estudo de Nabbout *et al.* (2020)²⁰ a eficácia do fármaco, demonstrada pela redução da frequência mensal de crises convulsivas (CC) igual ou superior a 50%, foi observável em 54% das crianças do grupo de intervenção de fenfluramina com dose média de 0.4 mg/kg/dia, o que superou de forma inequívoca os 5% de pacientes com os mesmos resultados no grupo placebo ($p < 0.001$). Comparativamente, na dose média de 0.2 mg/kg/dia, num dos dois grupos de intervenção do estudo de Lagae *et al.* (2019), apenas 38% dos pacientes alcançaram a mesma redução ($p = 0.0091$) e o grupo placebo registou ainda a redução em 12% dos seus 40 participantes.²¹ No outro grupo de intervenção do estudo de Lagae *et al.* (2019), recorrendo à dose média de 0.7 mg/kg/dia, houve uma maior redução de crises de 68% ($p < 0.0001$). Estes resultados poderão significar que um aumento ligeiro na dose de fenfluramina está associado a melhores taxas de eficácia, até determinado ponto. A corroborar esta teoria apresentam-se os resultados semelhantes de três estudos diferentes de Strzelczyk *et al.* (2021)¹¹, Sullivan *et al.* (2020)¹⁹ e Lagae *et al.* (2018)²², que embora não incluam a mesma amostra, têm a semelhança de manter uma dose média de fenfluramina de 0.4 mg/kg/dia, havendo uma taxa de redução superior ou igual a 50% de crises convulsivas de 63%, 64.4% e 62% respetivamente.^{11,19,22} Assim, a fenfluramina é um fármaco com eficácia demonstrada na síndrome de Dravet e na síndrome de Lennox-Gastaut.

Se fizermos a comparação entre os estudos de Specchio *et al.* (2020)²³ e Strzelczyk *et al.* (2021)¹¹, em que há uma diferença mínima de dose média de fenfluramina de 0.07 mg/kg/dia, notamos que existe, associadamente, uma diferença perceptível de 12.6% na taxa de redução igual ou superior a 50% da frequência de crises convulsivas. Em maior detalhe, no primeiro estudo a redução descrita ocorre em 75.6% das crianças (com dose média de FFA

Tabela 1 - Características e resultados dos artigos incluídos

Autores e Ano de publicação	Schoonjans A 2017	Lagae L 2019	Specchio N 2020	Nabbout R 2020	Sullivan J 2020	Lai W 2020	Strzelczyk A 2021	Lagae L 2018
Tipo de Estudo	Prospetivo	Ensaio clínico randomizado e controlado	Prospetivo	Ensaio clínico randomizado	Extensão <i>Open-label</i>	Longitudinal <i>Open-label</i>	Retrospectivo, Multicêntrico e Observacional	Fase 2 <i>Open-label</i>
Amostra (sujeita a FFA)	9(9)	119(79)	52(52)	87(43)	232(232)	232(232)	78(78)	13(13)
Idade (em anos)	1.2-13.5	2-18	2.1-28.6	2-18	2-18	2-19	2.1-46	3-18
Dose de fenfluramina (mg/kg/dia)	0.16-0.69	0.2;0.7	0.2-0.7	0.4	0.2;0.4;0.7	0.2-0.7	0.10-0.77	0.2-0.8
Dose média de fenfluramina (mg/kg/dia)	0.35	0.2; 0.7	0.47	0.4	0.40	0.41	0.40	0.40
Tipo de epilepsia	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SLG
Redução de crises convulsivas ≥50%	77.8%	38%; 68%	75.6%	54%	64.4%	-	63%	62%
Redução de crises convulsivas ≥75%	55.6%	23%; 50%	55.6%	35%	41.2%	-	37%	23%

SUDEP - *Sudden unexpected death in epilepsy*; FFA – Fenfluramine; SD – Síndrome de Dravet; SLG – Síndrome de Lennox-Gastaut.

Tabela 1 - Continuação

Autores e Ano de publicação	Schoonjans A 2017	Lagae L 2019	Specchio N 2020	Nabbout R 2020	Sullivan J 2020	Lai W 2020	Strzelczyk A 2021	Lagae L 2018
Ausência de crises convulsivas	11.67%	8%; 8%	11.1%	2%	2.8%	-	9%	-
Intervalo médio de dias consecutivos sem crises	-	26; 32.9	-	29.7	-	-	-	-
Melhoria muito significativa*	-	41%;62%	-	44%	65.9%	-	21%	-
Melhoria significativa*	-	41%;62%	-	44%	65.9%	-	41%	-
Efeitos secundários ligeiros (mais comuns)	Sonolência, anorexia e fadiga	Anorexia, diarreia, nasofaringite, letargia e febre	Anorexia, perda de peso	Anorexia, febre, fadiga e diarreia	Febre, nasofaringite anorexia	-	Sonolência, anorexia e ataxia	Anorexia, vigília diminuída, alterações do sono e fadiga
Efeitos secundários graves (mais comuns)	<i>Status epilepticus</i> não convulsivo	<i>Status epilepticus</i>	Pneumonia intersticial, <i>status epilepticus</i> e crises febris resistentes	-	SUDEP	-	<i>Status epilepticus</i>	-

SUDEP - *Sudden unexpected death in epilepsy*; FFA – Fenfluramine; SD – Síndrome de Dravet; SLG – Síndrome de Lennox-Gastaut.

*Avaliação pela escala de melhoria de impressão clínica global (CGI-I)

de 0.47 mg/kg/dia), enquanto no segundo se relata em apenas 63% das crianças (com dose média de FFA de 0.4 mg/kg/dia). Em ambas as amostras, os pacientes mantinham outros FAE em simultâneo.

De todos os estudos incluídos, assinala-se que a menor proporção relativa à taxa de redução das crises convulsivas igual ou superior a 50% foi no estudo de Lagae *et al.* (2019)²¹, no grupo de intervenção com dose de 0.2 mg/kg/dia. Pode ser efetuado um paralelismo, com base no que foi evidenciado nos parágrafos de cima, em que doses inferiores de fenfluramina estão associadas a menor taxa de resposta na resolução da frequência de crises epilépticas convulsivas. É de realçar a resposta de 77.8% dos participantes do estudo de Schoonjans *et al.* (2017)²⁴, na taxa de redução de crises convulsivas superior ou igual a 50%. Contudo, e apesar deste dado ser tomado em consideração, deverá ter menos relevância do que o expectável, pela diminuta amostra de 9 pacientes que o estudo contém.

Relativamente aos resultados obtidos acerca da redução da frequência mensal de CC superior ou igual a 75% (objetivo secundário), era esperado que, em termos percentuais, fossem inferiores aos resultados da redução de 50%, o que se confirmou. O resultado referente, deste tópico, ao estudo de Lagae *et al.* (2019)²¹, no grupo de intervenção da fenfluramina com dose de 0.2 mg/kg/dia, volta a ser o mais baixo em percentagem, confirmando a hipótese supramencionada. Já os estudos de Specchio *et al.* (2020)²³ e Schoonjans *et al.* (2017)²⁴ complementam-se, no que diz respeito ao seu resultado semelhante de taxa de redução da frequência mensal de CC superior ou igual a 75%, ao registar exatamente os mesmos 55.6% de população sujeita a essa eficácia.

Da mesma forma que comparamos anteriormente os resultados dos artigos de Sullivan *et al.* (2020)¹⁹, Strzelczyk *et al.* (2021)¹¹ e Lagae *et al.* (2018)²², conferimos que no respeitante a uma taxa superior ou igual a 75% na redução da frequência de crises, apenas os dois primeiros estudos se assemelham em termos percentuais, com uma população pediátrica responsiva de 41.2% e 37%, respetivamente. É provável que a amostra do estudo de Lagae *et al.* (2018)²² seja um fator limitante do potencial farmacológico, traduzido nos resultados obtidos insatisfatórios (23%).

Quanto à remissão de crises convulsivas (objetivo secundário), comparativamente com a frequência basal sem o uso da fenfluramina, os estudos de Specchio *et al.* (2020)²³ e Schoonjans *et al.* (2017)²⁴ demonstram uma ligeira diferença entre os seus resultados promissores. No primeiro estudo, por um lado, com uma dose média de fenfluramina de 0.47 mg/kg/dia, 11.1% de pacientes não sofreram crises convulsivas (durante 16 meses de tratamento) e no segundo estudo, por outro lado, com uma dose média de 0.35 mg/kg/dia, 11.67% (1 paciente) permaneceu sem crises durante o período de tratamento com fenfluramina do estudo (período médio de 1.5 anos). Se, com base no que foi demonstrado

anteriormente, se suspeitava que um aumento da dose de FFA poderia estar correlacionado com a melhoria de crises, essa conclusão colidiu de uma forma subtil através dos resultados enunciados. Uma dose média de fenfluramina entre 0.35 e 0.47 mg/kg/dia poderá, de facto, ser a dose ideal para a máxima resposta possível.

Quanto ao intervalo médio de dias consecutivos sem crises epiléticas, há uma tendência de superioridade nos grupos de intervenção dos estudos que usam uma dose superior da fenfluramina, em relação aos grupos de intervenção ou placebo com dose inferior, conforme ilustrado na *tabela 1*. O estudo de Lagae *et al.* (2019)²¹ registou o maior período temporal médio sem crises epiléticas de 32.9 dias consecutivos, com uma dose média de 0.7 mg/kg/dia. Portanto, é legítimo afirmar que uma dose mais elevada de fenfluramina se associa a um intervalo maior de dias consecutivos sem crises epiléticas.

A terapêutica concomitante com outros FAE em maior número está relacionada inversamente com a eficácia da fenfluramina, segundo Specchio *et al.* (2020)²³ ($p=0.04$ e $p=0.02$). Para além disso, no mesmo estudo, não foi demonstrada qualquer correlação entre os subgrupos de variantes genéticas e a resposta dos pacientes à fenfluramina ($p=0.2$). Na verdade, a coadministração do estiripentol teve um efeito negativo na eficácia da FFA, uma vez que estes pacientes registaram uma redução percentual de crises convulsivas mensais medianas de 72.7%, enquanto os pacientes que não coadministraram o estiripentol notaram uma redução de 90.6% ($p=0.085$).²³

Para melhor entender o impacto da fenfluramina no estado clínico global das crianças participantes nos estudos foi usada a escala de melhoria de impressão clínica global (CGI-I), para avaliação sumária, sob o ponto de vista do clínico responsável, do funcionamento global do paciente, antes e depois de iniciar o fármaco.²⁵ Pelos resultados descritos na *tabela 1*, regista-se que houve uma melhoria significativa e muito significativa, nos pacientes em que as taxas de eficácia farmacológicas eram também superiores.

O estudo de Bishop *et al.* (2021)²⁶, cujo objetivo foi avaliar a relação entre variações na frequência de crises e a mudança na função executiva diária, em crianças com SD, a receber durante um ano, terapêutica com fenfluramina em regime “add-on”, e recorrendo ao Inventário de Avaliação Comportamental de Funções Executivas (BRIEF2), que considera a regulação do comportamento, da emoção, da parte intelectual e o funcionamento executivo geral, evidenciou uma forte associação entre a redução da frequência de crises epiléticas e a melhoria da função executiva diária. Especificando, verificou-se, nas crianças com uma redução igual ou superior a 50% na frequência de crises convulsivas mensais, uma melhoria mais marcada no índice de regulação emocional (ERI) e índice de regulação cognitiva (CRI), comparativamente às crianças com uma redução igual ou inferior a 50%. Além disso, constatou-se que um maior número de pacientes pertencentes ao grupo com redução igual

ou superior a 75% da frequência de crises alcançou uma melhoria no índice de regulação emocional, índice de regulação cognitiva e score executivo global (GEC), comparando com o número de pacientes do grupo com redução igual ou inferior a 25%.

Efeitos adversos

A fenfluramina tem efeitos de supressão de apetite e perda de peso, porém estes resolvem-se espontaneamente ou através da utilização de terapêutica sintomática.²⁷ Note-se que 50% dos pacientes com perda de apetite resolveram este sintoma durante o decorrer do estudo de Sullivan *et al.* (2020)¹⁹.

No que concerne a outros efeitos adversos ligeiros, a anorexia (13.4-44%), febre (5-26%), fadiga (8-26%), sonolência (8-36%), diarreia (10.8-31%), nasofaringite (10-19.4%) e outras afeções do trato respiratório (10.3-21%) são os efeitos comuns presentes nos artigos incluídos. Outras alterações gastrointestinais (3-10%), alterações do padrão do sono (8%), ataxia (8%) e problemas comportamentais (6%) são também efeitos adversos presentes, mas em menor frequência.^{11,19-24}

Reporta-se um caso de morte por *SUDEP* sem relação evidente com o tratamento em estudo.²² *Status epilepticus* (1.9-14%), pneumonia intersticial (1.9%), aumento da frequência de crises convulsivas (1.9%) e crises febris recorrentes e resistentes (3.85%) foram os efeitos adversos considerados graves com maior incidência.^{11,21,23,24}

A retirada da fenfluramina do mercado foi um acontecimento motivado pelo aumento de incidência de patologia valvular cardíaca e hipertensão pulmonar. Enquanto fármaco com efeito anorético de uso regular em doentes obesos, era aplicado em doses que variavam entre os 60 e os 120 mg/dia.^{28,29} Por esta razão, os estudos revelaram uma atenção especial às doses administradas, de forma a evitar eventos adversos graves deste tipo. Nos estudos apresentados, a dose máxima permitida varia entre 26 e 30 mg/dia^{19,21-23,26}, nos casos sem estiripentol associado. Nos casos com o estiripentol como fármaco complementar do regime terapêutico, a dose é limitada a 17 mg/dia.^{19,23,30} Estas doses são significativamente mais baixas que as usadas para perder peso em doentes obesos, o que pode contribuir para a segurança cardiovascular.

Para avaliação das cavidades cardíacas e confirmação de possíveis alterações valvulares e hipertensão arterial pulmonar (definida como pressão sistólica da artéria pulmonar superior a 35 mmHg³¹), foram realizados ecocardiogramas transtorácicos 2D, com recurso a avaliação Doppler e fluxo a cores.³² Todavia, não existem evidências significativas que apoiem que o uso da fenfluramina é prejudicial e nefasto para a saúde da população pediátrica, na medida em que não foram reportados quaisquer sinais das patologias cardíacas e pulmonares.^{11,19-}

24,32

No estudo de Lai *et al.* (2020)³², a regurgitação valvular foi classificada como: ausente, muito ligeira, ligeira, moderada e severa. Um total de 53 pacientes (23%) teve um ou mais ecocardiogramas com registo de regurgitação mitral muito ligeira, o que é desvalorizável por ser um achado transitório, uma vez que os ecocardiogramas realizados posteriormente revelam uma reversão da alteração ou até uma diferenciação muito ténue entre os conceitos de regurgitação e estado fisiológico. Estas variações do normal são compatíveis com as descobertas de Webb *et al.* (2015)³³ que examinou 396 crianças entre os 10 e 12 anos e que demonstrou a existência de regurgitação muito ligeira em 14.9% da amostra. Por esta razão, a progressão de avaliação da alteração não é, evidentemente, motivada. Nenhum paciente demonstrou evidência de regurgitação mitral ligeira, moderada ou grave durante todo o estudo.

Enquanto os pacientes incluídos em estudos anteriores eram adultos com excesso de peso ou obesos e, na maioria, do sexo feminino, no estudo de Lai *et al.* (2020)³² os participantes são crianças e jovens adultos com um índice de massa corporal normal ou baixo, ou seja, são populações de pacientes díspares, com diferentes graus de fatores de risco para disfunções valvulares e hipertensão pulmonar relacionados com idade, história pessoal medicamentosa e comorbilidades. Deste modo, a grande diferença das amostras e a importância que daí advém para a obtenção de resultados fidedignos, indica-nos que numa população jovem, sem fatores de risco associados, a fenfluramina não está correlacionada com alterações valvulares cardíacas e de hipertensão arterial pulmonar.

Limitações

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações na sua execução. Foram utilizadas as plataformas da *PubMed* e *Cochrane* pela facilidade de acesso a artigos científicos de relevo.

Uma pesquisa bibliográfica mais completa com recurso a outras bases poderia complementar esta revisão com mais artigos de interesse para o tema apresentado.

Apenas foram incluídos para análise artigos em língua inglesa, o que poderá também limitar o número de artigos relevantes selecionados.

O facto das amostras de população de alguns estudos serem reduzidas e muito diferentes entre si acaba por ser um fator limitante porque extrapolamos resultados de um conjunto de pessoas que podem não ser totalmente representativos. Outra grande limitação a ter em consideração foi a ausência de uma distinção clara de resultados por grupo de pacientes pela junção de populações pediátricas e adultas na mesma amostra, o que dificulta a discriminação desses resultados específicos.

Alguns estudos abrangidos carecem de grupos de controlo com placebo, o que seria relevante para haver um meio de comparação entre os grupos criados dentro de uma certa amostra.

Conclusão

Esta revisão sistemática mostrou que a fenfluramina tem eficácia comprovada na epilepsia pediátrica refratária ao tratamento médico, nomeadamente nas encefalopatias epiléticas do tipo síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut.

As taxas de eficácia inferidas pela vasta panóplia de diferentes tipos de resultados descritos e explanados na discussão estão dependentes da dose do fármaco que é usada em cada estudo. De facto, no intervalo de doses de fenfluramina de 0.2 a 0.7 mg/kg/dia, parece haver uma correlação entre doses mais altas e melhor eficácia, enquanto doses mais baixas traduzem, geralmente, uma eficácia inferior. Contudo, há variações nos resultados sobre a eficácia da fenfluramina em estudos em que se usa a dose máxima de 0.7 mg/kg/dia e, portanto, não se concluiu ser a dose ótima com vista a maximizar o efeito pretendido.

Constatou-se que as melhores taxas de sucesso terapêutico advêm de doses médias de fenfluramina de 0.35 e 0.47 mg/kg/dia.

A coadministração com outros fármacos antiepiléticos teve um efeito oposto na melhoria da frequência das crises epiléticas, em especial, terapêuticas que incluem o estiripentol registam melhorias mais frustradas.

Mostrou-se que a fenfluramina é bem tolerada para doses máximas inferiores a 30 mg/dia e, embora manifeste vários tipos de efeitos secundários, a gravidade dos mesmos é limitada.

Relativamente aos sinais de valvulopatias cardíacas e hipertensão pulmonar, alvo de dúvidas que no passado resultaram na retirada da fenfluramina do mercado com doses expressivamente mais elevadas, não houve fundamentos para suportar estas hipóteses, visto que apenas se detetaram algumas variações transitórias da normalidade não se registando alterações patológicas ecocardiográficas significativas.

A qualidade de vida das crianças, a inferir pela melhoria na impressão clínica global e na função executiva diária, foi positivamente influenciada pela notória diminuição das manifestações típicas da epilepsia, através do uso da fenfluramina.

No futuro, espera-se que sejam realizados estudos duplamente cegos, com amostras mais numerosas, incluindo grupos de controlo com placebo a par dos grupos de intervenção com a fenfluramina e com doses que variem entre 0.35 e 0.47 mg/kg/dia, com o objetivo de atingir conclusões mais robustas, visando a melhoria da qualidade de vida das crianças com epilepsia.

Agradecimentos

A Deus, pela oportunidade de provar o meu valor, a minha capacidade de trabalho e resiliência.

À Doutora Cristina Duarte Pereira por toda a ajuda, entrega e orientação para a realização deste trabalho final.

À Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira pela coorientação e sugestões de melhoria.

Aos meus pais por serem o meu pilar, pelo amor dado e ensinamentos que levo comigo para a vida.

À minha irmã Mariana pelo otimismo, prontidão no auxílio e pelo exemplo de perseverança e coragem.

À Mariana por toda a dedicação e sapiência. Pelos conselhos, pela paciência nos momentos mais difíceis e por acreditar sempre no meu potencial. Pela motivação que me faz sonhar em ser mais e melhor.

Aos amigos, pelas conversas produtivas, pela confiança que depositaram em mim e por todo o carinho e companheirismo.

Referências bibliográficas

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470–2.
2. Global campaign against epilepsy. *World Health Forum*. 1998;19(1):107–8.
3. Lopes Lima JM. Epilepsia – a abordagem clínica. *Rev Port Clínica Geral*. 2005;(21):291–8.
4. Arroyo S. [Evaluation of drug-resistant epilepsy]. *Rev Neurol*. 2000 May;30(9):881–6.
5. Gonzalez-Giraldo E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin Neurol*. 2020 Apr;40(2):257–62.
6. Schoonjans A-S, Ceulemans B. Dravet syndrome—toward an optimal and disease-specific treatment. *Zeitschrift für Epileptol [Internet]*. 2021 May 3;34(2):146–53. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10309-021-00399-z>
7. Oliveira G, Saraiva J. Lições de Pediatria Vol. I e II [Internet]. Vol. I. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2017. Available from: <http://hdl.handle.net/10316.2/43101>
8. Brigo F, Striano P, Balagura G, Belcastro V. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs [Internet]*. 2018 Oct 2;23(4):261–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1552937>
9. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure [Internet]*. 2018 Dec;63(August):17–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.016>
10. Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia [Internet]*. 2012 Jul;53(7):1131–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2012.03495.x>
11. Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, et al. Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2518–27.
12. Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic

- medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019 Feb;91:99–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505018304050>
13. Sourbron J, Smolders I, de Witte P, Lagae L. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 Apr 6;8(APR):191. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00191>
 14. Martin P, de Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav*. 2020 Apr;105:106989.
 15. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551–63.
 16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
 17. Balagura G, Cacciatore M, Grasso EA, Striano P, Verrotti A. Fenfluramine for the Treatment of Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *CNS Drugs* [Internet]. 2020 Oct 1;34(10):1001–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00755-z>
 18. Olivieri G, Battaglia D, Chieffo D, Rubbino R, Ranalli D, Contaldo I, et al. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain Dev* [Internet]. 2016;38(6):554–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.12.014>
 19. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2396–404.
 20. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Mar;77(3):300–8.
 21. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019 Dec;394(10216):2243–54.
 22. Lagae L, Schoonjans A-S, Gammaitoni AR, Galer BS, Ceulemans B. A pilot, open-label

- study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018 Oct;59(10):1881–8.
23. Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, Trivisano M, Darra F, Ragona F, et al. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2405–14.
 24. Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, Gunning B, Gammaitoni A, Galer BS, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*. 2017 Feb;24(2):309–14.
 25. Busner J, Targum SD. Global impressions scale: applying a research. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37.
 26. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2021 Aug;121(Pt A):108024. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505021002584>
 27. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Fenfluramine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. *Drugs*. 1975;10(4):241–323.
 28. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997 Aug;337(9):581–8.
 29. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Aug;335(9):609–16.
 30. Sullivan J, Specchio N, Devinsky O, Auvin S, Perry MS, Strzelczyk A, et al. Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: A time-to-event analysis. *Epilepsia [Internet]*. 2022 Jan 22;63(1):130–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17106>
 31. Jone P-N, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr*. 2014;2:124.
 32. Lai WW, Galer BS, Wong PC, Farfel G, Pringsheim M, Keane MG, et al. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2386–95.

33. Webb RH, Gentles TL, Stirling JW, Lee M, O'Donnell C, Wilson NJ. Valvular Regurgitation Using Portable Echocardiography in a Healthy Student Population: Implications for Rheumatic Heart Disease Screening. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Aug;28(8):981–8.

Anexos

I – Escala de Melhoria de Impressão Clínica Global

Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI –I) Scale

Rate total improvement whether or not, in your clinical judgment, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his/her condition at baseline, how much has he/she changed?

- 0 = Not assessed
- 1 = Very much improved
- 2 = Much improved
- 3 = Minimally improved
- 4 = No change
- 5 = Minimally worse
- 6 = Much worse
- 7 = Very much worse

1. Masand P, O’Gorman C, Mandel FS. Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I). Schizophr Res [Internet]. 2010;1:125–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185155>

II – Escala de BRIEF2

Scoring Summary Table				
Scale/index/ composite	Raw score	T score	%ile	90% CI
Inhibit				-
Self-Monitor				-
BRI				-
Shift				-
Emotional Control				-
ERI				-
Initiate				-
Working Memory				-
Plan/Organize				-
Task-Monitor				-
Organization of Materials				-
CRI				-
GEC				-

1. Isquith PK, Gioia GA, Guy SC, Kenworthy L. Parent Form Interpretive Report - BRIEF2. 2015;1-27.