



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO LUÍS DA SILVA DO AMARAL

***Perampanel na epilepsia refratária em idade pediátrica - Uma  
revisão sistemática***

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

JOANA AMARAL  
CRISTINA PEREIRA

MARÇO DE 2021

PERAMPANEL EM EPILEPSIA REFRACTÁRIA NA IDADE PEDIÁTRICA – UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA

Autor: João Luís da Silva do Amaral

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

joaoamaral13@gmail.com

Orientadora: Joana Catarina Barroso Amaral

Neuropediatria, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

joana.amaral@chuc.min-saude.pt

Co-orientadora: Cristina Duarte Pereira

Neuropediatria, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

cristina.pereira@chuc.min-saude.pt

# Índice

<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Introdução</b> .....	3
<b>Materiais e Métodos</b> .....	6
<b>Resultados</b> .....	7
<b>Discussão</b> .....	8
Eficácia.....	8
Efeitos Adversos.....	10
<b>Conclusão</b> .....	12
<b>Referências</b> .....	13

# PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFROTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## **Resumo**

### **Introdução:**

A epilepsia é uma doença do sistema nervoso central, que se define pela ocorrência de crises epiléticas, não provocadas, e que se associa a importantes comorbidades. A idade pediátrica corresponde ao período de vida em que esta doença tem maior incidência e que apresenta particularidades na terapêutica, no que diz respeito à farmacodinâmica, segurança e eficácia. Não obstante a diversidade de opções farmacológicas da atualidade, nalguns casos a epilepsia mantém-se refratária ao tratamento. A procura de novas opções terapêuticas para estes casos é, assim, de grande importância. O perampanel é um dos fármacos cujo mecanismo de ação atua ao nível da fisiopatologia da doença e apresenta resultados promissores. Este trabalho visa atualizar a evidência científica acerca da utilização do perampanel no tratamento da epilepsia refratária em idade pediátrica.

### **Materiais e métodos:**

Foi realizada a pesquisa de artigos em bases de dados de publicação científica, nomeadamente a *MEDLINE-Pubmed*, *Embase*, *Cochrane* e *B-on*. Os artigos foram escolhidos segundo os seguintes critérios de inclusão: (a) população de idade pediátrica; (b) diagnóstico de epilepsia refratária; (c) utilizar o perampanel como tratamento. Como critérios de exclusão foram considerados: (a) presença de adultos e (b) crianças com epilepsia controlada na população. Os termos de pesquisa utilizados foram: perampanel, *refractory epilepsy*, *drug-resistant epilepsy*, *pediatric age*.

### **Resultados:**

A pesquisa encontrou 101 artigos recorrendo aos termos de pesquisa, dos quais, apenas 12 foram validados segundo os critérios de inclusão e exclusão.

### **Discussão e conclusão:**

A evidência científica sugere que o perampanel é um fármaco eficaz, quando usado como adjuvante, no tratamento de epilepsia refratária na idade pediátrica. Esta evidência é particularmente forte em doentes com Complexo Esclerose Tuberosa, síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut. Alguns estudos referem abandono da terapêutica, devido a efeitos secundários. Na epilepsia refratária de difícil controlo, o perampanel constituiu uma alternativa com perfil de eficácia e segurança aceitável, na terapêutica antiepilética adjuvante.

**Palavras chave:** Perampanel, Epilepsia refratária, Pediatria, Eficácia, Efeitos adversos

# PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## **Abstract**

### **Introduction:**

Epilepsy is a central nervous system disease defined by the occurrence of non-provoked epileptic seizures and it is associated with important comorbidities. Amongst all age groups, the pediatric age is the one where the incidence is higher. Furthermore, there is to consider that this age requires special care regarding pharmacodynamics, security and efficacy. Despite the diversity of drug options available there are some cases in which the epilepsy remains uncontrolled and becomes refractory to treatment. The look for new treatment options is, therefore, of high importance to these cases. Perampanel is one of the drugs that acts in the physiopathology of epilepsy and presents promising results. This work aims to update scientific evidence about the use of perampanel in refractory epilepsy at pediatric age.

### **Methods:**

The search was conducted using the following scientific publication databases: *MEDLINE-Pubmed*, *Embase*, *Cochrane* and *B-on*. The articles were chosen based on the following inclusion criteria: (a) population of pediatric age; (b) diagnosis of refractory epilepsy; (c) using perampanel as treatment. As exclusion criteria it was considered: (a) the presence of adults and (b) the presence of children with controlled epilepsy in the population. The research terms used were: perampanel, refractory epilepsy, drug-resistant epilepsy, pediatric age.

### **Results:**

The research conducted has found 101 articles using the terms above, of which only 12 were validated according to inclusion and exclusion criteria.

### **Discussion and Conclusion:**

The scientific evidence suggests that perampanel is an effective drug when used as adjunctive therapy in refractory epilepsy at pediatric age. This applies particularly to patients with Tuberous Sclerosis Complex, Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. Regarding adverse effects, despite being considered tolerable to most authors, some studies report perampanel discontinuation because of secondary effects. In refractory epilepsy, perampanel is considered to have an acceptable efficacy and safety profile when used as an adjunctive therapy.

**Keywords:** Perampanel, Refractory epilepsy, Pediatrics, Efficacy, Adverse effects

## **Introdução**

A Epilepsia é uma doença do sistema nervoso central, que se define pela ocorrência de crises epiléticas, não provocadas. As crises epiléticas traduzem uma descarga elétrica cerebral anormal e excessiva, manifestando-se com alterações clínicas motoras e não motoras<sup>1</sup>. Desta forma, podemos fazer o diagnóstico de epilepsia após as seguintes situações: (a) duas crises epiléticas não provocadas e espaçadas de mais de 24h; (b) uma crise epilética não provocada, sendo a probabilidade de crises subsequentes semelhante ao risco de recorrência após duas crises; ou, (c) fazendo o diagnóstico de um síndrome epilético<sup>2</sup>. Esta doença pode associar-se a comorbilidades importantes, tais como perturbação do desenvolvimento intelectual, dificuldades de aprendizagem, perturbação do espectro do autismo, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, entre outras<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é uma doença que afeta cerca de 50 milhões de crianças e adultos por todo o mundo sendo que cada ano são diagnosticadas cerca de 2,4 milhões de novos casos<sup>3</sup>.

A idade pediátrica apresenta algumas particularidades, nomeadamente, o facto de se tratar de uma população na qual a incidência da doença é mais elevada, por comparação com outros grupos etários<sup>4</sup>. Apesar da reconhecida plasticidade cerebral, sabe-se que a atividade epilética repetida tem um impacto negativo na neurogênese, pelo facto de a atividade epilética provocar alterações na distribuição dos recetores do glutamato e na morfologia das espinhas dendríticas, o que leva ao “*sprouting*” aberrante dos neurónios<sup>5</sup>, condicionando comorbilidades. Por outro lado, a farmacodinâmica, perfil de segurança e eficácia da medicação requerem cuidados muito específicos<sup>4</sup>.

Atualmente, dispomos de um vasto arsenal terapêutico para o tratamento da epilepsia. Para além da terapêutica medicamentosa, com mais de 20 fármacos antiepiléticos disponíveis, existem igualmente disponíveis outras formas de tratamento, nomeadamente a dieta cetogénica, a cirurgia da epilepsia e a neuromodulação<sup>6</sup>. No entanto, existem ainda doentes com epilepsia de difícil controlo, pelo que é de grande importância a procura de novas opções terapêuticas nestas situações.

A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) define a epilepsia refratária como a falência no controlo das crises do doente epilético com dois fármacos, devidamente escolhidos e administrados em doses consideradas terapêuticas, em monoterapia ou associados<sup>7</sup>. Define-se eficácia terapêutica a redução em 50% ou mais de crises epiléticas comparativamente com o período prévio à terapêutica antiepilética e remissão

## PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFROTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

de crises a obtenção de um período livre de crises no mínimo três vezes superior ao mais longo intervalo entre crises prévio à terapêutica antiepilética<sup>2, 7</sup>.

Define-se efeito adverso ou reação adversa aquela que é nociva e não intencionada após exposição a um fármaco que ocorre quando a intervenção é aplicada nas modalidades normalmente usadas em humanos para o tratamento da epilepsia<sup>7</sup>.

A epilepsia refratária representa cerca de 30% dos casos de todas as epilepsias<sup>8</sup>. Existem vários síndromes clínicos que cursam com epilepsia refratária, de entre os quais o Complexo Esclerose Tuberosa (CET), o síndrome de Dravet e o síndrome de Lennox-Gastaut.

O CET é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos hamartomas por todo o corpo, mas com especial predileção pelo sistema nervoso central, rins, coração, fígado e pulmões. Frequentemente, a acompanhar as lesões, surgem problemas neurológicos, como a epilepsia, de difícil tratamento, e que se verifica em 80-90% dos casos. Outras comorbilidades por vezes associadas são a perturbação do desenvolvimento intelectual, a perturbação do espectro do autismo e outras perturbações do comportamento<sup>9</sup>. De acordo com Chu-Shore et al (2010), em 248 pacientes com o CET, 155 (63%) desenvolveram epilepsia refratária<sup>10</sup>.

O Síndrome de Dravet é uma encefalopatia epilética caracterizada por convulsões febris precoces, focais ou com evolução para estado de mal febril que progride para epilepsia multifocal, com crises febris e não febris e encefalopatia com regressão do desenvolvimento psicomotor. Frequentemente está associado a mutações do gene SCN1A (*Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1*) que resulta numa inibição da atividade mediada pelo neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), conduzindo a hiperexcitabilidade neuronal. Apesar da utilização de múltiplos fármacos, evolui para uma epilepsia refratária e perturbação do desenvolvimento intelectual<sup>11</sup>.

O síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epilética de início na idade pediátrica, caracterizado por múltiplos tipos de crises epiléticas e um padrão eletroencefalográfico (EEG) específico, com um padrão interictal com complexos pontu-onda lenta e ritmos rápidos paroxísticos. Este síndrome pode ter causas identificadas, entre as quais: lesões cerebrais, esclerose tuberosa, infeções congénitas do sistema nervoso central, malformações cerebrais, doenças metabólicas hereditárias, entre outras, podendo também ser de causa desconhecida<sup>12</sup>.

## PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Durante uma crise epilética ocorre libertação excessiva de glutamato que conduz a uma ativação descontrolada da atividade neuronal, condicionando neurotoxicidade. Assim, fármacos com ação antagonista do glutamato podem revelar-se eficazes no controlo da epilepsia. O fármaco perampanel, o primeiro da sua classe, foi aprovado pela *United States Food and Drug Administration* para tratar epilepsias parciais com ou sem generalização secundária, em doentes com mais de quatro anos de idade. Também a *European Medicines Agency* e o Infarmed aprovaram a utilização do perampanel. Este está disponível para administração em Portugal, como fármaco adjuvante, nas seguintes situações: (a) crises epiléticas parciais com ou sem generalização secundária em doentes com mais de quatro anos de idade e (b) convulsões tónico-clónicas generalizadas primárias em doentes com mais de sete anos de idade com epilepsia generalizada idiopática. O perampanel atua como antagonista não competitivo, altamente seletivo dos recetores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) do glutamato. Considera-se que este recetor pode representar um papel primordial na patogénese da epilepsia. Atendendo a que o efeito de um antagonista competitivo pode ser contrariado por um excesso de glutamato, o facto desta molécula atuar como antagonista não competitivo faz com que, por comparação, atue de forma mais constante que um antagonista competitivo do mesmo recetor<sup>13</sup>.

O perampanel é completamente absorvido pelo sistema gastrointestinal e apresenta uma semivida de, aproximadamente, 105 horas (entre 52 e 129 horas). O fármaco é principalmente metabolizado pelo CYP3A4, mas é também metabolizado por outras enzimas do sistema P450. Indutores enzimáticos como a carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína aumentam a excreção do fármaco e, por conseguinte, levam a uma diminuição da concentração plasmática do perampanel. Ressalva-se também que, na dose de 12mg por dia, o perampanel reduz o nível plasmático de levonorgestrel em aproximadamente 40%, pelo que a eficácia de contraceptivos hormonais contendo esta molécula pode estar comprometida. Do ponto de vista de reações adversas, tonturas, sonolência, fadiga, cefaleias e irritabilidade são as mais frequentemente documentadas<sup>14</sup>.

Este trabalho tem como objetivo atualizar a evidência científica disponível acerca do uso do perampanel na epilepsia refratária em idade pediátrica, relativamente à eficácia e efeitos adversos.



# PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## **Materiais e Métodos**

Foi conduzida uma pesquisa de artigos utilizando sites de publicação científica, nomeadamente *MEDLINE-PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *B-on*, utilizando os termos de pesquisa “*perampanel AND (Refractory epilepsy OR Drug-Resistant epilepsy) AND (Child\* OR pediatric)*”. De entre os resultados obtidos foram escolhidos artigos com base no seu título e/ou resumo. Foram incluídos artigos escritos em inglês entre 2012 e 2020.

Como critérios de inclusão consideraram-se: (a) população em idade pediátrica, (b) diagnóstico de epilepsia refratária e (c) terapêutica com perampanel. Foram excluídos os artigos com: (a) população que incluía adultos ou (b) inclusão de crianças com epilepsias controladas.

Para efeitos desta revisão foi considerada eficácia se alcançada a redução da frequência das crises epiléticas em pelo menos 50%.

# PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## **Resultados**

Foram obtidos, conforme explícito na Figura 1, 101 artigos, utilizando os termos de pesquisa nos motores de busca indicados na metodologia. Desses 101 artigos, 74 foram excluídos com base no título e/ou resumo. De seguida, os restantes artigos foram analisados e desses apenas 12 cumpriram os critérios de inclusão e exclusão, tendo estes últimos sido analisados em profundidade nesta monografia.

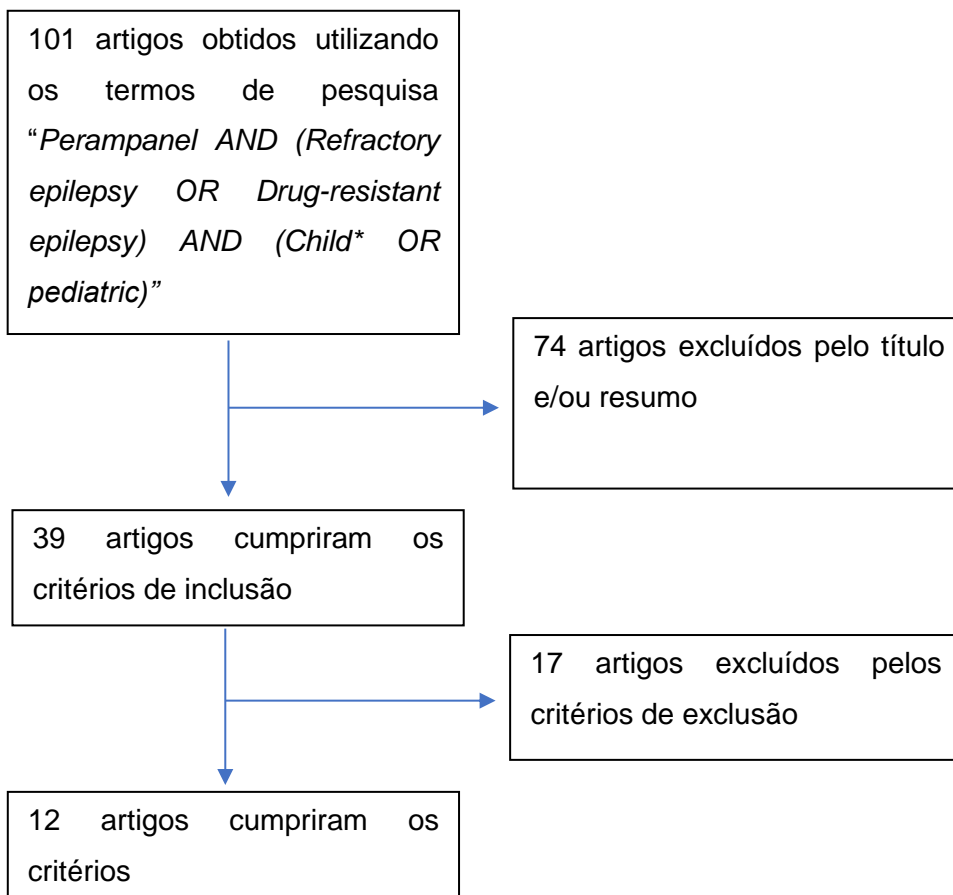


Figura 1 - Seleção de artigos

## **Discussão**

Os resultados dos vários artigos encontram-se sintetizados na Tabela 1.

Dos doze artigos analisados, onze demonstram que o perampanel usado como adjuvante é um fármaco eficaz na epilepsia refratária, à exceção de Datta et al. (2017) que declararam os resultados como inconclusivos.

### **Eficácia**

Considerando o perampanel como fármaco adjuvante, Yun et al (2019), com uma amostra de 22 doentes, verificaram uma eficácia de 68% e remissão de crises em 23%<sup>14</sup> e, de forma semelhante, Kanemura et al. (2020) com uma amostra de 14 doentes, verificaram uma eficácia de 57,1%, alcançando 28,6% dos doentes remissão de crises aos 3 meses<sup>16</sup>. Ambos os artigos demonstraram elevada eficácia com o fármaco, sendo que a população descrita por Kanemura et al. (2020) apresentava epilepsia refratária com aspetos eletroencefalográficos de sincronia bilateral secundária.

Comparativamente, também Ishikawa et al. (2019), com amostra de 44 doentes verificaram uma eficácia de 52,3%, no entanto, apenas se confirmou remissão de crises em 9,1%. Neste artigo houve uma maior eficácia em epilepsias refratárias de etiologia estrutural<sup>17</sup>. Estes resultados vieram reforçar as conclusões de De Liso et al. (2016), que obtiveram, numa amostra de 62 doentes, uma eficácia de 50%, com remissão de crises em 4,8%<sup>18</sup>. Neste artigo, nos doentes com síndrome de Dravet e com Esclerose Tuberosa o fármaco revelou-se eficaz<sup>18</sup>.

Abordando o estudo de Auvin et al. (2017), este incluiu 13 doentes com síndrome de Lennox-Gastaut, nos quais o fármaco se revelou eficaz em 69,2%<sup>19</sup>. De outra perspetiva, Yoshitomi et al. (2019), realizaram um estudo em 10 doentes com síndrome de Dravet, obtendo eficácia do perampanel em metade dos doentes<sup>20</sup>. Também Lin et al (2018) comprovaram eficácia do fármaco em quatro dos cinco doentes com síndrome de Dravet<sup>21</sup> e, Chang et al. (2020) verificaram eficácia em dois dos três

PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 1 – Resultados dos artigos analisados

Nome do autor	Tamanho da amostra (n)	Idades (anos)	Tipo de estudo	Tipo de crises/ Tipo de epilepsia (n)	Etiologia da epilepsia	Dose de perampanel (mg)	Eficácia	Remissão de crises	Resultado	Efeitos adversos
Kanemura et al. (2020)	14	12-14	Observacional prospectivo	Focal – 8 Generalizada – 6	----	4-12 mg	57,1%	28,6%	Eficaz	Melhoria
Chang et al. (2020)	38	0-6	Observacional retrospectivo	CET – 6 S. Dravet – 3 S. Lennox-Gastaut – 5 Não especificado – 24	Genética – 17 Estrutural – 7 Imune – 2 Desconhecido – 12	0,5-6 mg	31%	10%	Eficaz	Aceitável
Ishikawa et al. (2019)	44	0-16	Observacional retrospectivo	Focal – 22 Generalizada – 17 Combinada – 4 Desconhecido – 1	----	6-12 mg	52,3%	9,1%	Eficaz	Aceitável
Yun et al. (2019)	22	3-12	Observacional retrospectivo	----	Genética – 3 Estrutural – 8 Desconhecida – 11	1-12 mg	68%	23%	Eficaz	Aceitável
Yoshitomi et al. (2019)	10	7-15	Observacional retrospectivo	Síndrome de Dravet – 10	Genética – 10	0,06-0,19 mg/kg/dia	50%	0%	Eficaz	Aceitável
Lin et al. (2018)	66	8-18	Observacional retrospectivo	Focal – 50 Generalizada – 7 Desconhecido – 9	Genética – 4 Estrutural – 11 Infecciosa – 9 Imune – 1 Desconhecido – 41	2-12 mg	34,7%	14,3%	Eficaz	Desfavorável
Heyman et al. (2017)	24	1-17	Observacional retrospectivo	Focal – 4 Generalizada – 4 Combinada – 16	Genética – 2 Estrutural – 10 Metabólica – 1 Desconhecida – 11	4-12 mg	42%	12,5%	Eficaz	Desfavorável
Auvin et al. (2017)	13	6-18	Observacional prospectivo	Síndrome de Lennox-Gastaut – 13	----	4-8 mg	69,2%	----	Eficaz	Aceitável
Datta et al. (2017)	24	9-21	Observacional retrospectivo	Focal – 21 Generalizada – 3	Genética – 2 Estrutural – 15 Metabólica – 1 Desconhecida – 6	2-10 mg	42%	0%	Inconclusivo	Desfavorável
De Liso et al. (2016)	62	6-18	Observacional retrospectivo	Focal – 39 Generalizada – 17 Combinada – 6	Genética – 6 Estrutural – 21 Hipóxico-Isquêmica – 11 Desconhecida – 24	2-12 mg	50%	4,8%	Eficaz	Razoável
Rosenfeld et al. (2015)	143	12-17	Estudo Randomizado e Controlado	Focal – 143	----	2-12 mg	40,9-45%	----	Eficaz	Razoável
Biró et al. (2015)	59	2-17	Observacional retrospectivo	Focal – 36 Generalizada – 12 S. Lennox-Gastaut – 5 S. Dravet – 2 S. West – 3 Não especificado – 1	Genética – 11 Estrutural-Metabólica – 27 Desconhecida – 21	2-12 mg	31%	9%	Eficaz	Aceitável

## PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

doentes com síndrome de Dravet, quatro dos seis doentes com CET e três dos cinco doentes com síndrome de Lennox-Gastaut<sup>4</sup>. Em conjunto, estes artigos demonstram que o fármaco tem eficácia nos casos de CET, síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut.

Rosenfeld et al (2015), realizaram, até ao momento, o único estudo randomizado e controlado, com uma amostra de 143 doentes com crises focais refratárias ao tratamento, onde verificaram uma resposta favorável em 45% da amostra submetida a 12mg e de 40,9% da amostra sob 8mg de perampanel<sup>22</sup>, constituindo evidência forte da eficácia do fármaco, devido tanto à dimensão da população como à tipologia de estudo.

Dos primeiros estudos elaborados, Biró et al (2015), com amostra de 59 doentes, seguidos ao longo de três meses, verificaram eficácia em 31% dos doentes, alcançando remissão de crises em 9%<sup>23</sup>. No entanto, devido ao curto período de observação, trata-se de evidência científica com limitações. Mais tarde, resultados semelhantes foram constatados por Lin et al (2018), que numa amostra de 66 doentes verificaram taxas de resposta de 30,3%, 37,5% e 34,7%, respetivamente aos 3, 6 e 12 meses e a remissão de crises em 7,6% (n=5) dos casos aos três meses e 26,9% (n=7) aos 12 meses<sup>21</sup>. Também Chang et al. (2020), com amostra de 36 doentes observaram uma eficácia de 44% e 31%, com remissão de crises em 13% e 10%, respetivamente aos 6 e 12 meses<sup>4</sup>, o que mais uma vez reforça a eficácia considerável da utilização deste fármaco na epilepsia refratária.

Heyman et al. (2017), com uma amostra de 24 doentes constataram eficácia em 42% durante uma média de 8,1 meses de seguimento, alcançando remissão de crises em 12,5%<sup>24</sup>. De modo semelhante, Datta et al (2017), numa amostra de 24 doentes observaram eficácia em 42%, não tendo sido, contudo, alcançada a remissão completa de crises em nenhum dos doentes<sup>25</sup>. Ambos afirmaram a eficácia do fármaco, no entanto é de considerar a elevada taxa de abandono registada, respetivamente 54%<sup>24</sup> e 63%<sup>25</sup>.

### Efeitos Adversos

Relativamente aos efeitos adversos estes ocorreram em 21-88% dos doentes. Destacam-se como mais frequentemente documentados: sonolência (7,6-50%), alterações do comportamento (4,9-49,8%) e tonturas (9,1-30,9%), sendo também referidos, com menor incidência, cefaleias (0-16,8%) e irritabilidade (4,5-11,3%). Como efeitos adversos graves foram documentados: em Yun et al. (2019), depressão respiratória com necessidade de ventilação mecânica em dois doentes e sonolência grave num doente, que melhorou com a redução da dose de 4mg para 2mg<sup>12</sup>; em Lin et

## PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

al. (2018), ataxia em três doentes<sup>21</sup>; em Heyman et al. (2017), psicose em dois doentes<sup>22</sup> e em Datta et al. (2017), crise oculogírica em um doente e ideação suicida noutro<sup>25</sup>.

Apesar de no global o fármaco ter sido classificado como bem tolerado houve alguns casos em que a descontinuação do fármaco ou do seguimento se revelou um problema. Em Lin et al. (2018) 62,1% da amostra abandonou o seguimento. De entre os quais, 12 descontinuaram o fármaco por ausência de eficácia, oito por efeitos adversos e quatro por aumento das crises. Posteriormente, 17 abandonaram o seguimento<sup>21</sup>. É de considerar também os resultados de Heyman et al. (2017), onde se verificou um abandono de 54% da população, maioritariamente devido a efeitos adversos<sup>24</sup> e os resultados de Datta et al. (2017), onde se registou uma descontinuação do fármaco em 63% dos doentes devido também, quer a efeitos secundários, quer a resposta insuficiente<sup>25</sup>. Em conjunto conclui-se a necessidade de uma vigilância cuidada bem como a continuidade da investigação para um melhor entendimento do perfil de tolerabilidade do fármaco.

De outra perspetiva, Kanemura et al. (2020) apenas constataram como efeitos adversos sonolência ligeira em quatro doentes, correspondendo a 28,6% da população. Para além disso evidenciaram, por comparação com o período pré-perampanel, melhoria da performance cognitiva e dos problemas comportamentais, tais como hiperatividade e impulsividade<sup>16</sup>, constituindo mais um dado a favor da utilização do fármaco em doentes que apresentem padrão eletroencefalográfico de sincronia bilateral secundária.

De modo a tentar diminuir a incidência de efeitos adversos sete dos 12 artigos analisados optaram por administrar uma dose inicial de perampanel, titulando depois a dose a cada duas<sup>16, 17, 18, 21, 23, 25</sup> a quatro semanas<sup>20</sup>.

Admite-se como viés da pesquisa realizada o facto de a evidência disponível sobre o tema ser escassa em publicações e os artigos disponíveis apresentarem amostras pouco numerosas, o que constitui uma limitação para conclusões retiradas.

**Conclusão**

A evidência disponível até ao momento afirma a possibilidade da utilização do perampanel com eficácia no tratamento da epilepsia refratária em idade pediátrica, particularmente em doentes com CET, síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet. A evidência relativa aos efeitos adversos alerta que, embora globalmente tolerados, constituem uma causa muito frequente de abandono da terapêutica, devendo estes doentes ser rigorosamente vigiados. Na epilepsia refratária de difícil controlo, o perampanel constituiu uma alternativa com perfil de eficácia e segurança aceitável, na terapêutica antiepilética adjuvante.

### **Referências**

1. Nickels, K. C., Zaccariello, M. J., Hamiwka, L. D., & Wirrell, E. C. (2016). Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 12(8), 465-476. doi:10.1038/nrneurol.2016.98
2. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C. E. et al. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550
3. World Health Organization. (2019, June). Epilepsy [Web page]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Chang, F., Fan, P., Weng, W., Chang, C., & Lee, W. (2020). The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 75, 82-86. doi:10.1016/j.seizure.2019.12.024
5. Ben-Ari, Y., & Holmes, G. L. (2006). Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *The Lancet Neurology*, 5(12), 1055–1063. doi:10.1016/s1474-4422(06)70626-3
6. Hu, T. Y., Wang, H.-Q., Zhang, W. P., Tian, R. F., Lei, G. S., Deng, Y. C., & Xing, J. L. (2020). Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 167, 106433. doi:10.1016/j.eplepsyres.2020.106433
7. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., et al. (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
8. Sander, J. W. (1993). Some aspects of prognosis in the Epilepsies: A review. *Epilepsia*, 34(6), 1007-1016. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126.x
9. Canevini, M., Kotulska-Jozwiak, K., & Curatolo, P. (2018). Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 178(3), 299-308. doi:10.1002/ajmg.c.31652
10. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D., & Thiele, E. A. (2009). The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 51(7), 1236-1241. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x
11. Wallace, A., Wirrell, E., & Kenney-Jung, D. L. (2016). Pharmacotherapy for Dravet syndrome. *Pediatric Drugs*, 18(3), 197-208. doi:10.1007/s40272-016-0171-7
12. Asadi-Pooya, A. A. (2017). Lennox-gastaut syndrome: A comprehensive review. *Neurological Sciences*, 39(3), 403-414. doi:10.1007/s10072-017-3188-y



PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

13. Potschka, H., & Trinka, E. (2018). Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? *Epilepsia*, 60, 22-36. doi:10.1111/epi.14456
14. Rudzinski LA, Vélez-Ruiz NJ, Gedzelman ER, Mauricio EA, Shih JJ, Karakis I. New antiepileptic drugs: focus on ezogabine, clobazam, and perampanel. *J Investig Med* 2016;64:1087-101.
15. Yun, Y., Kim, D., Lee, Y., Kwon, S., & Hwang, S. (2019). Efficacy and tolerability of adjunctive perampanel treatment in children under 12 years of age with refractory epilepsy. *Korean Journal of Pediatrics*, 62(7), 269-273. doi:10.3345/kjp.2018.06863
16. Kanemura, H., Sano, F., Hoshino, H., Takayama, K., & Aihara, M. (2020). Effects of perampanel on secondary bilateral synchrony and behavioral problems in adolescents with epilepsy showing insufficient response with levetiracetam. *Seizure*, 80, 131-137. doi:10.1016/j.seizure.2020.06.017
17. Ishikawa, N., Tateishi, Y., Tani, H., Kobayashi, Y., & Kobayashi, M. (2019). Clinical profiles associated with serum perampanel concentrations in children with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 94, 82-86. doi:10.1016/j.yebeh.2019.02.004
18. De Liso, P., Vigeveno, F., Specchio, N., De Palma, L., Bonanni, P., Osanni, E., et al. (2016). Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies—An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Research*, 127, 93-100. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.08.021
19. Yoshitomi, S., Takahashi, Y., Yamaguchi, T., Imai, K., Ishii, A., Hirose, S., & Inoue, Y. (2019). Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Research*, 154, 34-38. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.014
20. Auvin, S., Dozieres, B., Ilea, A., & Delanoë, C. (2017). Use of perampanel in children and adolescents with Lennox–gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 74, 59-63. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.036
21. Lin, K., Lin, J., Chou, M., Hung, P., Hsieh, M., Chou, I., et al. (2018). Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: The first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy & Behavior*, 85, 188-194. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.033
22. Rosenfeld, W., Conry, J., Lagae, L., Rozentals, G., Yang, H., Fain, R., et al. (2015). Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(4), 435-445. doi:10.1016/j.ejpn.2015.02.008

PERAMPANEL NA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM IDADE PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA

23. Biró, A., Stephani, U., Tarallo, T., Bast, T., Kurlemann, G., Leiz, S., et al. (2013). PP7.1 – 1956 effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsy – first European experience. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17, S47-S48. doi:10.1016/s1090-3798(13)70161-2
24. Heyman, E., Lahat, E., Levin, N., Epstein, O., Lazinger, M., Berkovitch, M., & Gandelman-Marton, R. (2016). Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(4), 441-444. doi:10.1111/dmcn.13362
25. Datta, A. N., Xu, Q., Sachedina, S., Boelman, C., Huh, L., & Connolly, M. B. (2017). Clinical experience with Perampanel for refractory pediatric epilepsy in one Canadian center. *Journal of Child Neurology*, 32(9), 834-839. doi:10.1177/0883073817709195