

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT: UMA REVISÃO DE LITERATURA

AUTORES

Frederyco Miguel Sarafim DOS REIS

Fernando Djanikian MARCOS

Vitor Ramos MORELATTO

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Soraia EI HASSAN

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), encefalopatia epiléptica, é uma doença que as crises se iniciam, geralmente, em crianças de 1 a 8 anos. O mal prognóstico da SLG torna seu tratamento dificultoso, visto que não existe uma medicação ímpar para todos os casos. Diante disso, o objetivo da presente pesquisa foi apresentar os principais medicamentos para o tratamento da SLG a partir da revisão de artigos científicos consultados na biblioteca eletrônica *SciELO (Scientific Electronic Library Online)* e *PubMed*, bem como na ferramenta de pesquisa *Google Scholar*, com publicação entre 2010 a 2020. Dos oito artigos consultados, sete medicamentos foram citados, sendo que os mais retratados foram: Canabidiol, Rufinamida e Topiramato. Os sete medicamentos identificados foram apresentados ao longo desta pesquisa demonstrando, brevemente, sua eficácia, efeitos adversos e empecilhos. Observou-se que os efeitos dessas drogas beneficiam os pacientes com SLG, porém devem ser prescritas de forma cautelara devido as reações adversas medicamentosas.

PALAVRAS - CHAVE

Epilepsia; Síndrome de Lennox-Gastaut; Tratamento.

ABSTRACT

Lennox-Gastaut Syndrome (SLG), epileptic encephalopathy, is a disease that attacks usually start in children aged 1 to 8 years. The poor prognosis of SLG makes its treatment difficult, since there is no unique medication for all cases. Therefore, the objective of the present research was to present the main drugs for the treatment of SLG based on the review of scientific articles consulted in the electronic library SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed, as well as in the Google Scholar research tool, with publication between 2010 to 2020. Of the eight articles consulted, seven drugs were cited, the most portrayed being: Cannabidiol, Rufinamide and Topiramate. The seven drugs identified were presented throughout this research, briefly demonstrating their effectiveness, adverse effects and obstacles. It was observed that the effects of these drugs benefit patients with SLG, however they should be prescribed with caution due to adverse drug reactions.

Key-words: Epilepsy; Lennox-Gastaut syndrome; Treatment

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica da infância, de etiologia variada e resistente à maioria das drogas utilizadas como base de tratamento (TORRONE; et al., 2014). Em grande parte dos casos é observado comprometimento grave cognitivo e motor e se caracteriza pela presença de uma tríade clássica de sintomas: déficit intelectual progressivo, múltiplas e variadas crises tônicas com controle difícil e anormalidades no Eletroencefalograma (EEG) (CONCEIÇÃO; et al., 2017).

As crises geralmente se iniciam por volta do primeiro ao oitavo ano de vida da criança, com exacerbação máxima destas durante o terceiro e quinto ano, na maioria dos casos. A SLG apresenta maior prevalência no sexo masculino e julga-se que seja responsável por 4% das epilepsias diagnosticadas da infância (HERRERA; BURNEO, 2018).

Até os dias atuais, a fisiologia da doença é algo muito pouco conhecido, sendo que em um terço dos pacientes diagnosticados com a síndrome podem apresentar componentes “idiopáticos” para o aparecimento das manifestações (possivelmente relacionadas com mutações de genes como o FOXG1, CHD2, SCN1A e DNM1). Apesar disso, a etiologia dos pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut também está relacionado a alterações cerebrais no período pré-natal e pós-natal (hipóxia, isquemia, mal formações corticais, infecção de sistema nervoso central e mais raramente desordens metabólicas), ou seja, possuem uma causa estrutural adjacente que é chamado de componente “sintomático” (VEROTTI; et al., 2018).

O diagnóstico da SLG depende principalmente da clínica do paciente (início das crises, duração e frequência) alinhados aos critérios do exame de eletroencefalograma quanto a presença de crises tônicas acompanhadas de traçado típico de ponta-onda lenta interictal. Porém, o diagnóstico nem sempre é simples e muitas vezes são feitos erroneamente, visto que o padrão de ponta-onda não é patognomônico da síndrome e pode haver ausência de crises tônicas no começo da doença (HERRERA; BURNEO, 2018).

As comorbidades envolvidas nos portadores de Lennox-Gastaut estão relacionadas não apenas aos inúmeros e variados tipos de crises tônicas enfrentadas todos os dias, mas também com problemas de comportamento como hiperatividade, agressividade e traços autistas em aproximadamente 50% dos casos, inabilidade física, distúrbios do sono e lesões causadas por quedas devido aos episódios convulsivos (CROSS; et al., 2017).

O prognóstico é desfavorável na maioria dos casos e tem como sinais de uma má predição a presença de lesão cerebral associado à doença, alta frequência de crises tônicas, surgimento antes dos três anos de idade, persistência de traçado de base lenta ao eletroencefalograma e naqueles com a síndrome de West previamente

diagnosticado. (HERRERA; BURNEO, 2018). Além disso, a presença de disfagia em fases iniciais da doença pode levar a dificuldade de alimentação e de ingestão de remédios, piorando ainda mais o quadro (CROSS; et al., 2017).

2. OBJETIVO

Apresentar as formas usuais de tratamentos medicamentosos da SLG.

3. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico com artigos científicos publicados entre 2010 a 2020 nas bibliotecas eletrônicas *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*) e *PubMED*, bem como na ferramenta de pesquisa *Google Scholar*

4. MEDICAMENTOS IDENTIFICADOS

Informações específicas acerca dos oito artigos científicos consultados (título, autor (es), ano de publicação), bem como os tratamentos medicamentosos que puderam ser identificados em cada um deles estão descritas na Figura 1.

Figura 1 - Relação dos artigos científicos e dos tratamentos medicamentosos abordados.

RELAÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS E DOS TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS ABORDADOS			
TÍTULO DO ARTIGO CONSULTADO	AUTOR (ES)	ANO DA PUBLICAÇÃO	TRATAMENTO ABORDADO
1. <i>Epilepsy and Cannabidiol: a guide to treatment</i>	ARZIMANOGLU, Alexis; et al.	2020	Canabidiol
2. <i>Adjunctive Rufinamide in Children with Lennox-Gastaut Syndrome: A Literature Review</i>	BALAGURA, Ganna; et al.	2020	Clobazam Lamotrigina Rufinamida Topiramato Valproato de Sódio
3. <i>Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects.</i>	MORANO, Alessandra; et al.	2020	Canabidiol
4. <i>Nuevos Fármacos Antiepilépticos</i>	VIDAURRE, Jorge; HERBST, James.	2019	Rufinamida
5. <i>Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome</i>	DEVINSKY, Orrin; et al.	2018	Canabidiol
6. <i>The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review</i>	VERROTI, Alberto; et al.	2018	Canabidiol Clobazam Felbamato Lamotrigina Rufinamida Topiramato Valproato de Sódio
7. <i>Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (Review)</i>	HANCOCK; CROSS.	2013	Felbamato Lamotrigina Topiramato
8. <i>Droga Órfã: Surgimento de um Novo Conceito.</i>	THOME-SOUZA, Sigride; VALENTE, Kette.	2011	Rufinamida

Fonte: os autores (2020).

Observou-se que puderam ser identificadas sete drogas antiepiléticas (DEA) para o tratamento da SLG nos artigos científicos consultados. A droga Canabidiol apareceu em quatro artigos (ARZIMNOGLOU; et al. 2020, MORANO; et al. 2020, DEVINSKY; et al. 2018; VERROTI; et al., 2018), Clobazam em dois (BALAGURA; et al., 2020; VERROTI; et al. 2018), Felbamato também foi representado em dois estudos (VERROTI; et al., 2018; HANCOCK; CROSS, 2013), três artigos apresentaram a Lamotrigina (BALAGURA; et al., 2020; VERROTI; et al., 2018; HANCOCK; CROSS, 2013), Rufinamida foi descrita em quatro pesquisas (BALAGURA; et al., 2020; VIDAURRE; HERBST, 2019, VERROTI; et al. 2018, THOME-SOUZA; VALENTE, 2011), o Topiramato foi citado em três artigos (BALAGURA; et al., 2020; VERROTI; et al., 2018; HANCOCK; CROSS, 2013) e por fim, dois artigos apresentaram o Valproato de Sódio (BALAGURA; et al., 2020; VERROTI; et al., 2018). Sendo assim, a seguir, cada droga será sucintamente apresentada e correlacionada com a SLG.

4.1. Canabidiol

A *Cannabis sativa* possui cerca de 540 substâncias catalogadas até hoje sendo que destas, cerca de 100 são classificados como “pCBs”. Os “pCBs” são lipídeos que possuem uma estrutura química parecida, sendo que os mais abundantes são o Δ^9 -THC (Delta-9 –Tetrahydrocanabidiol, que é responsável pelos efeitos psicóticos do consumo da planta) e o Canabidiol. Os dois apresentam receptores acoplados específicos no cérebro para a proteína canabinoide G, que foram batizados de CB1 e CB2. O CB1 parece ser o possível causador dos efeitos psicoativos e pode ser encontrado no sistema nervoso central (mais especificamente no hipocampo, gânglios da base e cerebelo). Já o CB2 é exclusivo do sistema nervoso periférico e de células do sistema imune (o que poderia explicar o efeito anti-inflamatório do Canabidiol) (MORANO; et al., 2017).

O Canabidiol (CDB) é um dos princípios ativos encontrados na planta *Cannabis sativa* e possui efeitos ansiolíticos e anti psicóticos. O mecanismo de ação do CDB é de extrema complexidade e as vias de ação antiepilética não são totalmente formuladas, mas se acredita que seja independente dos receptores CB1/CB2 (O Canabidiol possui baixíssima afinidade por ambos receptores, sendo necessárias grandes doses para ativa-los) (MORANO; et al., 2017).

O Canabidiol junto com outras drogas epiléticas pode causar alguns efeitos adversos leves a moderados que incluem sonolência, diminuição de apetite, infecções de via aérea superior, diarreia, vômitos e febre. Em alguns casos mais raros, foi observado o aumento do nível sérico de aminotransferases (DEVINSKY; et al., 2018).

Como citado em Arzimanoglu; et al. (2020), um dos primeiros estudos com uso de Canabidiol na forma oral foi realizado em 2014. No estudo, não controlado e aberto, participaram 214 pacientes que possuíam crises intratáveis com outros medicamentos. Tais pacientes foram monitorizados por um período de 12 semanas e receberam doses iniciais de 2.5-5mg/kg/dia de CBD que foram aumentadas semanalmente até 25-50mg/kg/dia. Após esse período, foi observada uma redução média de 36,5% de convulsões (chegando até 50% em pacientes com síndrome de Dravet) e cinco pacientes ficaram livres de crises convulsivas durante o período de teste. O trabalho foi continuado por um período de noventa e seis meses com mais de 600 pacientes e revelou uma redução média de convulsões mensais em 51%, e de 48% anuais (porcentagem que se manteve ao longo dos 96 meses).

Já em Devinsky; et al. (2018), um grupo de 225 pacientes elegíveis de 293 totais, foi randomizado em três grupos, sendo um com oferta de 20mg de Canabidiol, um com 10mg de Canabidiol e um placebo, com treze

pacientes desistindo ao longo do trabalho. Os selecionados moravam nos Estados Unidos, 30% eram maiores de idade e todos já tinham tentado terapêutica com mais de seis drogas antiepiléticas, porém sem sucesso de controle. Após um período de 28 dias, a frequência de convulsões diminuiu 41,9% no grupo que recebeu 20mg de Canabidiol, 37,2% no grupo de 10mg e 17,2% no grupo placebo, sendo uma diferença média entre o grupo que consumiu 20mg com o placebo de 21,6% e de 19,2% entre o grupo que consumiu 10mg e o placebo.

4.2 Clobazam

O Clobazam (CBZ) é um benzodiazepínico que possui efeito antiepilético utilizado em pacientes com crises refratárias a outros tratamentos. Ele possui um mecanismo de ação que está relacionada à ligação do fármaco aos receptores pós-sinápticos GABA, causando uma hiperpolarização dos neurônios e aumentando o limiar dos potenciais de ação, os quais reduzem as frequências de potenciais e assim, diminuem também a probabilidade de surgimento de novas crises (VERROTTI; et al., 2018).

Em Verrotti (2018), 238 pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut, com idade entre 2 a 26 anos, foram randomizados em grupos que receberam diferentes doses de Clobazam e um grupo placebo durante um período de 12 semanas em conjunto a terapêutica já empregada usualmente para o tratamento da LGS. Ao final do período, observou-se redução das crises em todos os pacientes que consumiram o CBZ com cessão total de convulsões em 3,5% dos casos do grupo placebo comparados com 7,5%, 12,1% e 24,5% daqueles que receberam 0.25, 0.5 e 1mg/kg/dia de Clobazam.

Já em Balagura; et al. (2020), um estudo que comparava o uso da Rufinamida associado a outras drogas no tratamento da LGS, mostrou que o uso do Canabidiol isolado ou o uso conjunto de Clobazam e Valproato de Sódio aumentavam o nível sérico da Rufinamida em doses progressivas, melhorando as crises epiléticas e o quadro do paciente, porém, o trabalho alega que não há dados sobre farmacocinética e farmacodinâmica que justificariam essas interações medicamentosas e assim sua real eficácia.

4.3 Felbamato

Este DEA de segunda geração, é utilizado no controle de crises convulsivas parciais e generalizadas em crianças, adolescentes e adultos com SLG, quando não foi possível controlar tais crises com DEAs anteriores (VERROTI; et al. 2018). Tal droga apresenta múltiplos mecanismos de ação, como modulação dos receptores GABA-A, inibição dos canais de cálcio, do receptor de NDMA e modulação de canais iônicos de voltagem dependente (VERROTI; et al. 2018).

As revisões de literatura publicadas por Verroti; et al. (2018) e Hancock & Cross (2013) discutem um estudo clínico do tipo randomizado controlado com uma amostragem de 73 pacientes com faixa etária entre 4 a 36 anos durante 70 dias para o período de tratamento e 56 dias para o período de manutenção (VERROTI; et al. 2018). O estudo demonstrou a eficácia no tratamento adjuvante da SLG utilizando o Felbamato (FBM), onde houve cessação e/ou redução nas crises dos tipos atônico e tônico-clônica (HANCOCK; CROSS, 2013).

Deve-se salientar que o FBM pode causar anemia aplástica e insuficiência hepática aguda (VERROTI; et al. 2018), além da perda de 3 a 5% do peso corporal em crianças, notada principalmente no início do tratamento (BORTOLINI, 2009). Então, é imprescindível a cautela durante a prescrição desse medicamento para que possíveis comorbidades sejam evitadas, visando, assim, a integridade do paciente.

4.4 Lamotrigina

A Lamotrigina (LTG) é uma DEA de segunda geração utilizada pela primeira vez no Reino Unido em 1991, sendo em 1994 sua primeira indicação para epilepsia nos Estados Unidos em pacientes com SLG menores de 2 anos de idade (VERROTI; et al. 2018). Seu mecanismo de ação constitui na estabilização da membrana pré sináptica bloqueando os canais de cálcio fazendo com que os neurotransmissores excitatórios fiquem inibidos (VERROTI; et al. 2018).

Foram realizados diferentes métodos para evidenciar os resultados do uso da LTG e as devidas recomendações de uso para cada cenário. Segundo Eriksson (1998), com seu estudo randomizado, duplo cego em 20 pacientes apresentando SLG, dentro de uma amostragem de 30 pacientes, 13 apresentaram resultados satisfatórios evidenciando diminuição do número de convulsões. O que por sua vez corrobora com o ensaio randomizado duplo cego publicado por Motte (1997), o qual evidenciou redução geral das convulsões dos 179 participantes da pesquisa. Sachdeo (1999), em seu estudo duplo cego e randomizado com amostragem de 112 participantes, também constatou padrão de redução das crises e ataques de queda.

Em relação ao uso de placebo versus LTG no tratamento de pacientes com SLG, dois estudos analisaram evidências no uso de ambos medicamentos em relação as crises convulsivas. Enquanto Motte (1997), observou redução de 13% no número de convulsões usando placebo contra 38% usando LTG, os resultados obtidos por Eriksson (1998) não demonstraram diminuição nos quadros de crise.

Então, segundo Hancock (2013), o tratamento para SLG não possui um medicamento com alta eficácia, mas a LTG possui papel terapêutico como complemento a outros medicamentos, devendo então individualizar cada paciente e suas devidas sintomatologias e efeitos adversos.

4.5 Rufinamida

Rufinamida (RUF) é um DEA de terceira geração desenvolvida como um derivado de triazol em meados da década de 90 atuando nos canais de sódio, fazendo a supressão da excitabilidade durante a prolongação da inativação, diminuindo a quantidade de disparos (Balagura; et al. 2020). Apenas em 2007 foi aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (AEM) e em 2008 pela *Food and Drug Administration* (FDA) como medicamento adjunto no tratamento de LGS (VERROTI; et al. 2018) sendo considerada uma droga órfã, um novo conceito para o tratamento exclusivo da doença (THOME-SOUZA; VALENTE, 2011).

Seu mecanismo de ação difere dos demais DEA, atuando com foco nos potenciais de ação dependentes do sódio (BALAGURA; et al. 2020). Se coadministrado com Valproato sua concentração aumenta em 70% (VIDAURRE; HERBST, 2019). Para efeitos terapêuticos, a dosagem estabelecida é 15-30mg/L, com meia vida entre 6-10 horas (BALAGURA; et al. 2020).

A RUF como droga órfã apresenta melhores resultados em SLG quando comparada a outras doenças convulsivas, reduzindo em até 50% o número de crises tônico clônicas, devido seu mecanismo de ação atuante nos canais de sódio. Porém, em convulsões focais apresenta menor resposta, com aproximadamente 26% de redução (BALAGURA; et al. 2020). Segundo Vidaurre e Herbst (2019), devido essa baixa porcentagem em crises focais, a FDA não aprova sua prescrição para esse fim, no entanto é aprovada na SLG em pacientes maiores de um ano de idade, embora um estudo prospectivo realizado na Itália mostrasse a Rufinamida mais eficiente em pacientes de 8-11 anos e 12-18 anos (BALAGURA; et al. 2020). Algumas pesquisas manifestam que a RUF seja competente nas crises focais e em outras encefalopatias epiléticas (THOME-SOUZA; VALENTE, 2011). A RUF

mostrou tolerância a grande prazo com devida eficácia, mantendo uma redução de 47,4% das crises convulsivas (VERROTI; et al. 2018).

Segundo Verroti; et al (2018) a RUF, devido sua eficácia em crises que levam a queda do paciente, tem preferência na escolha do tratamento da SLG. Porém, para Balagura; et al. (2020), a primeira escolha do medicamento não é apenas levada em conta pelas crises tônico clônicas, visto que a SLG é composta por diferentes tipos de convulsões, sendo necessário considerar a qualidade de vida (QV). A QV avalia o número de dias livres de convulsões nos pacientes com SLG, avaliando o real impacto em seus cotidianos.

4.6 Topiramato

O Topiramato (TPM), DEA de segunda geração, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1996 para o tratamento de epilepsia (FARIBA; SAADABADI, 2020). Na SLG, é usado em crianças com mais de 2 anos, adolescentes e adultos com crises tônico-clônicas com início generalizado ou parcial (FARIBA; SAADABADI, 2020).

Conforme aponta Verroti; et al. (2018), em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com 11 semanas de duração e uma amostragem de 98 pacientes com SLG, houve redução significativa na frequência das crises nos pacientes em uso do TPM e após um período de 6 meses de tratamento, daqueles pacientes que completaram o estudo, foi evidenciado que 55% tiveram uma redução $\geq 50\%$ das crises em relação a linha de base. É relatado também que a combinação de VPA com TPM é o tratamento de segunda linha mais prescrito (57%) no manejo da SLG (VEROTTI, 2018).

Em Hancock e Cross (2013) também há comprovação da eficácia do TPM em um estudo clínico randomizado controlado com 112 participantes, no qual o resultado foi a redução em todos os tipos de crises. Já em Balagura; et al. (2020), é apenas discutido que o TPM não aumenta as concentrações plasmáticas de RUF no uso em conjunto, como ocorre com outras drogas.

É necessário monitorar os níveis periódicos de bicarbonato nos pacientes em uso de TPM, pois deve-se haver cuidado em relação a acidose metabólica hiperclorêmica, que pode ser causada pela droga (FARIBA; SAADABADI, 2020). Os efeitos adversos (sonolência, desaceleração psicomotora, anorexia e perda de peso), nas crianças, geralmente surgem no início do uso da medicação e apresentam um perfil de segurança (VERROTI; et al. 2018).

4.7 Valproato de Sódio Valproato de Sódio

O Valproato de Sódio (VPA) é um DEA de primeira geração, sendo o primeiro medicamento anticonvulsivante aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (VERROTI; et al. 2018). Foi sintetizado em 1882, porém, apenas em 1962 foi descoberta sua propriedade anticonvulsivante (CASTRO; COUZI, 2006).

Conforme Zullino, et al., (2004) apud Castro e Couzi (2006):

“O mecanismo de ação do Valproato de Sódio consiste no aumento da neurotransmissão GABAérgica, através da intensificação da síntese e liberação do GABA ao atuar nos receptores GABA_A, por meio da ativação da enzima glutâmica descarboxilase e da inibição das enzimas que degradam o GABA (por exemplo, GABA-amino transferase e succinato semi-aldeído desidrogenase). Esse mecanismo é capaz de reduzir a neurotransmissão glutamatérgica por meio do bloqueio dos receptores NMDA, ao inibir a proteinoquinase C”.

Segundo Verroti; et al. (2018), o VPA é a droga da qual a maior parte dos pacientes com epilepsia iniciam o tratamento por ser uma DEA de amplo espectro e eficácia contra vários tipos de crises. É visto que em paciente com SLG, há redução de crises de ausência mioclônica, atípica e atônica (VERROTI; et al. 2018).

No estudo observacional não controlado de Covanis, Gupta e Jeavons (1982), revisado por Verroti; et al. (2018), é demonstrado que o VPA em monoterapia ou em combinação com pelo menos um DEA, foi responsável pelo controle completo das crises em 21% e da melhora das crises em 55% dos pacientes com SLG. É visto em Balagura; et al. (2020), que o VPA é o DEA mais utilizado como tratamento adjuvante, atestando que é um medicamento “versátil”, podendo auxiliar outras drogas na politerapia, como por exemplo no uso em conjunto com a RUF, onde o VPA tem a capacidade de aumentar a concentração plasmática dessa droga.

É necessário citar que o VPA apresenta diversos efeitos adversos na população pediátrica, como sonolência, ganho de peso, alopecia e hiperamonemia (VERROTI; et al. 2018). A maioria das reações adversas graves estão relacionadas ao uso da droga em idade precoce e em politerapia (VERROTI; et al. 2018). Deve-se também fazer o monitoramento da contagem de plaquetas, principalmente em pacientes alcoólatras, pois o VPA pode causar trombocitopenia (CASTRO; COUZI, 2006).

5. CONCLUSÃO

A SLG, com sua fisiologia pouco conhecida e apresentando aspectos idiopáticos em suas manifestações clínicas, é uma encefalopatia típica infantil de características convulsivas, com diagnóstico clínico específico associado ao encefalograma com traçados típicos e mal prognóstico, em sua maioria.

Diversos fármacos são empregados no tratamento da SLG, com suas devidas especificidades e eficiência. Foi evidenciado, brevemente, durante esse trabalho a eficácia, efeitos adversos e empecilhos de diversos medicamentos atuantes na SLG, mostrando suas diferenças e semelhanças na atuação em distintos contextos de crises e idades dos pacientes. Cabe ao médico escolher a melhor abordagem terapêutica individualizada em relação a cada caso apresentado da doença.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARZIMANOGLU, Alexis, et al. *Epilepsy and Cannabidiol: a guide to treatment*. **Epileptic Disord**, Lyon, v. 22, n. 1, p. 1-14, fev. 2020. Disponível em: <https://www.jle.com/fr/revues/epd/edocs/epilepsy_and_cannabidiol_a_guide_to_treatment_316272/article.phtml>. Acesso em: 15 de março de 2020.

BALAGURA, Ganna, et al. *Adjunctive Rufinamide in Children with Lennox-Gastaut Syndrome: A Literature Review*. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Londres, v. 16, p. 369-379, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/adjunctive-rufinamide-in-children-with-lennox-gastaut-syndrome-a-liter-peer-reviewed-article-NDT>>. Acesso em: 3 de abril de 2020.

BORTOLINI, Luiz Gustavo C., et al. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Curitiba, v. 53, n. 7, p. 795-803, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000700002>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

CASTRO, Luís André; COUZI, Carla. Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência de álcool. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, p.212-217, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000300007>>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

CROSS, J. Helen. *Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations*. **Frontiers in Neurology**, v. 8, 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00505/full>>. Acesso em: 15 de março de 2020.

COVANIS, A; GUPTA, A. K.; JEAUVONS, P. M. *Sodium valproate: monotherapy and polytherapy*. **Epilepsia**, v. 23, p. 693–720, 1982. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6816580>>. Acesso em 15 de março de 2020.

DEVINSKY, Orrin, et al. *Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome*. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 378, p. 1888-1897, 2018. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714631>>. Acesso em: 3 de abril de 2020.

ERIKSSON, A. S.; NERGARDH, A; HOPPU, K. *The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalised epilepsy: a randomised, double blind, crossover study*. **Epilepsia**, v. 39, n. 5, p. 495-501, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596201>>. Acesso em: 12 de fevereiro de 2020.

FARIBA, Kamron; SAADABADI, Abdolreza. *Topiramate. Treasure Island (FL)*. **StatPearls**, jan. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554530/>>. Acesso em: 12 de fevereiro de 2020.

HANCOCK, Emory Charles; CROSS, J. Hellen. *Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (Review)*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, fev. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450537>>. Acesso em 13 de fevereiro de 2020.

HERRERA, Manuel L.; BURNEO, Jorge G. Síndrome de Lennox Gastaut. *Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas*. **Rev. Neuropsiquiatr**, Lima, v. 81, n. 2, p. 82-94, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S0034-85972018000200005&script=sci_abstract>. Acesso em: 16 de março de 2020.

MORANO, Alessandra, et al. *Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects*. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Londres, v. 16, p. 381-396, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/cannabinoids-in-the-treatment-of-epilepsy-current-status-and-future-pr-peer-reviewed-article-NDT>>. Acesso em 16 de março de 2020.

MOTTE, J.; et al. *Lamotrigine for generalised seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome*. **Lamictal Lennox-Gastaut Study Group**. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 337, n. 25, p. 1807-1812, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400037>>. Acesso em: 22 de março de 2020.

SACHDEO, R. C.; et al. *A double-blind, randomized trial of topiramate in Kennox-Gastaut syndrome* **Topiramate YL Study Group**. **Neurology**, v. 52, n. 9, p. 1882-1887, 1999. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/52/9/1882.long>>. Acesso em: 12 de dezembro de 2019.

THOME-SOUZA, Sigrilde; VALENTE, Kette D. R. Droga Órfã: Surgimento de um Novo Conceito. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, São Paulo**, v. 17, n. 4, p. 144-147, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492011000400006>. Acesso em: 22 de março de 2020.

VERROTI, Alberto, et al. *The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review*. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, Sheffield, v. 63, p. 17-25, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30391662>>. Acesso em: 25 de novembro de 2019.

VIDAURRE, Jorge; HERBST, James. *Nuevos Fármacos Antiepilépticos*. **Medicina (Buenos Aires)**, Buenos Aires, v. 79, p. 48-53, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700012>. Acesso em: 15 de abril de 2020.