

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS

VITOR HUGO MACHADO

**TRATAMENTO DE CRISES EPILÉPTICAS DE QUEDA SÚBITA (DROP
ATTACKS) COM A ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA E
UM BENZODIAZEPÍNICO**

Porto Alegre

2011

**TRATAMENTO DE CRISES EPILÉPTICAS DE QUEDA SÚBITA (DROP
ATTACKS) COM A ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA E
UM BENZODIAZEPÍNICO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Fernandes Palmini

Porto Alegre

2011

**TRATAMENTO DE CRISES EPILÉPTICAS DE QUEDA SÚBITA (DROP
ATTACKS) COM A ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA E
UM BENZODIAZEPÍNICO**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Examinador 1

Examinador 2

Examinador 3

Examinador 4

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

M149t Machado, Vitor Hugo

Tratamento de crises epiléticas de queda súbita (drop attacks) com a associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico / Vitor Vitor Hugo. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

85f.: il. gráf. tab. Inclui artigo de periódico para ser submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Fernandes Palmi.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Neurociências.

1. EPILEPSIA/terapia. 2. CONVULSÕES/quimioterapia. 3. SÍNCOPE/etiologia. 4. ÁCIDO VALPROICO/uso terapêutico. 5. BENZODIAZEPINAS/uso terapêutico. 6. ANTICONVULSIVANTES/uso terapêutico. 7. INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS. 8. CRIANÇA. 9. ADOLESCENTE. 10. ADULTO JOVEM. 11. ESTUDOS CLÍNICOS. 12. ESTUDOS PROSPECTIVOS. I. Palmi, André Luís Fernandes. II. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.U. 616.853:615.213(043.2)

N.L.M. WL 385

Àquela que sempre está a meu lado,
incentivando e fazendo com que eu
encontrasse forças para seguir adiante
neste propósito: ADRIANE.

AGRADECIMENTOS

André Palmini: Orientador. Questionando sempre para a busca da perfeição.

Kleber Cavalcante dos Santos: neuropediatra. Amigo e colega desta jornada.

Mário Wagner: Estatístico. Pela ajuda na análise dos dados.

Aos residentes do Serviço de Neurologia, pela cooperação com a pesquisa.

Aos funcionários do Ambulatório e Serviço de Neurologia, pela sempre boa disposição em cooperar.

Aos cuidadores e responsáveis pelos pacientes, por todas as informações prestadas.

A minha família, por acreditar sempre nesta realização.

À CAPES, pelo inestimável auxílio financeiro a este projeto.

RESUMO

Introdução: A epilepsia generalizada sintomática é normalmente caracterizada pela presença de crises tônicas e atônicas, muitas vezes levando o paciente a quedas súbitas. Quando isto acontece, chamamos estas crises de *drop attacks*. Seu tratamento é usualmente desapontador. **Objetivo:** Avaliar a eficácia de uma associação de três fármacos antiepilépticos no controle de *drop attacks*. **Métodos:** Foram avaliados 32 pacientes consecutivos com *drop attacks* epilépticos que freqüentavam o ambulatório de Epilepsias de Difícil Controle do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Todos passaram por um período de ajuste medicamentoso no qual as medicações em uso foram substituídas pela associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam). As visitas de avaliação foram a cada três meses, no período de um ano. **Resultados:** Vinte e oito pacientes (22 homens) com idade entre 5-44 anos (média 16,5) foram seguidos por 12 meses. A mediana de *drop attacks* durante os 2 meses basais foi 50 (3-900). Após um ano com o tratamento proposto, a mediana foi 2, uma redução de 96% ($P < 0,001$). No 4º trimestre, 15 pacientes (47%) estavam livres de *drop attacks*, 7 (21%) tinham uma redução de 75% e 5 (15%), entre 50-75% de redução de *drop attacks*. Somente 1 paciente teve uma redução menor que 25% em suas crises. **Discussão:** Viu-se que a associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam) pode ser efetiva no controle de crises em queda em pacientes com epilepsia generalizada e multifocal.

Palavras-chave: Epilepsia. *Drop attacks*. Ácido valproico. Lamotrigina. Benzodiazepínicos.

ABSTRACT

Introduction: The symptomatic generalized epilepsy is usually characterized by the presence of tonic and atonics crisis, many times leading the patient to sudden fall. When it happens, we call these seizures drop attacks. The treatment of these seizures is usually disappointing. **Objective:** This study intended to evaluate the efficacy of a medicinal scheme well determined, composed by the association of three antiepileptic drugs, aiming to control a type of epileptic seizures, the sudden fall seizures or drop attacks. **Methods:** We evaluated a consecutive group of 32 patients with drop attacks, which attended to Epilepsy Outpatient Clinic of the Neurology Service, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), in Porto Alegre. All of them passed through a drug adjustment period, where the drugs in use were reduced and taken off, as we slowly introduced the association of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine (clobazam, clonazepam or nitrazepam). The visits were every three months, during the period of one year. **Results:** Twenty-eight patients (22 male) aged 5-44 years (mean 16.5), were followed for 12 months. For the whole group, the median (minimum-maximum) number of drop attacks during the 2 months of baseline was 50 (3-900). After one year with the planned medication regimen, median number of epileptic falls was 2, representing a reduction of 96% ($P < 0.001$). Specifically, in the fourth trimester, 15 patients (47%) were free of drop attacks, 7 (21%) had a 75% and 5 others had a 50-75% reduction in the frequency of falls. Only one patient had a reduction of less than 25%. **Conclusions:** We observed that the association of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine can be effective in the control of seizures in fall in patients with generalized and multifocal epilepsy.

Keywords: Epilepsy. Drop attacks. Valproate. Lamotrigine. Benzodiazepine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<u>Figura 1. Lesões causadas pelos <i>drop attacks</i></u>	19
<u>Figura 2. A - Eletroencefalograma em sono inicial. B - Eletroencefalograma em sono após tratamento.</u>	36
<u>Figura 3. A - Ressonância magnética cerebral com duplo córtex bilateral. B - Túber temporal direito.</u>	36
<u>Figura 4. Median frequency of drop attacks during the 12 months of the study in the 28 patients who completed at least one year into study</u>	37
<u>Figura 5. Percent reduction in the frequency of drop attack at each 3-month period compared to baseline</u>	38
<u>Figura 6. Median frequency of drop attacks during the 12 months of the study in the 28 patients with and without the Lennonx-Gaustant syndrome</u>	42
<u>Figura 7. Paciente pós-tratamento</u>	54

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1

Clinical data on 32 patients with epileptic drop attacks previously refractory to antiepileptic drugs 30

Tabela 2

Side effects during treatment with the antiepileptic drugs combination under study 40

Quadro 1

Studies with emphasis on the pharmacological control of epileptic drop attacks 47

LISTA DE SIGLAS

ACTH - hormônio adrenocorticotrófico
DA - *drop attacks*
DP - desvio padrão
EPBA - epilepsia parcial benigna atípica
FAE - fármacos antiepilépticos
FLAIR – *fluid attenuated inversion recovery*
GABA - ácido gama aminobutírico
ILAE - International League Against Epilepsy
MDC - malformação de desenvolvimento cortical
NMDA - N-metil-D-aspartato
POL- ponta-onda lenta
PPO - poliponta-onda lenta
PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QI - quociente de inteligência
RM - ressonância magnética cerebral
SLG - Síndrome de Lennox-Gastaut
SNC - sistema nervoso central
SPSS - Statistical Package for Social Sciences
SSJ - Síndrome de Stevens-Johnson
SUS - Sistema Único de Saúde
T - tesla
TCM - triglicerídeos de cadeia média
WAIS-R - Weschler Adult Intelligence Scale
WISC - Weschler Intelligence Scale for Children

LISTA DE ABREVIATURAS

EEG – eletroencefalograma

Vídeo-EEG - vídeo-eletroencefalografia

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	15
<u>1.1 EPILEPSIA</u>	15
<u>1.2 EPILEPSIA REFRATÁRIA</u>	17
<u>1.3 DROP ATTACKS</u>	18
<u>1.4 TRATAMENTO</u>	22
<u>1.5 ÁCIDO VALPROICO</u>	23
<u>1.6 LAMOTRIGINA</u>	24
<u>1.7 BENZODIAZEPÍNICOS</u>	25
<u>2 OBJETIVOS</u>	26
<u>2.1 OBJETIVO PRINCIPAL</u>	26
<u>2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS</u>	26
<u>3 MÉTODOS</u>	27
<u>3.1 TIPO DE ESTUDO</u>	27
<u>3.2 DELINEAMENTO</u>	27
<u>3.3 DEFINIÇÃO DE CASOS</u>	28
<u>3.3.1 Amostra</u>	28
<u>3.3.1.1 Pacientes</u>	28
<u>3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA</u>	29
<u>3.5 AVALIAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA</u>	29
<u>3.6 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA</u>	30
<u>3.7 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA</u>	31
<u>3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	31
<u>3.9 ASPECTOS ÉTICOS</u>	32
<u>4 RESULTADOS</u>	33
<u>4.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS GERAIS, ETIOLOGIA PRESUMIDA E ALTERAÇÕES AO EXAME NEUROLÓGICO</u>	33
<u>4.2 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA</u>	33
<u>4.3 ELETROENCEFALOGRAMA</u>	35
<u>4.4 MAGNETIC RESONANCE IMAGING</u>	36
<u>4.5 FREQUÊNCIA DE DROP ATTACKS INICIAL E RESPOSTA AO TRATAMENTO</u>	36

<u>4.6 PREDITORES DE RESPOSTA</u>	37
<u>4.7 EFEITOS ADVERSOS</u>	38
<u>4.8 PACIENTES COM SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT</u>	41
<u>5 DISCUSSÃO</u>	43
<u>5.1 RESULTADOS OBTIDOS, EM COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS, SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE DROP ATTACKS</u>	43
<u>5.2 RESULTADOS DE ACORDO COM DIFERENTES CENÁRIOS SINDRÔMICOS</u>	47
<u>5.3 BASES PARA A SELEÇÃO DO ESQUEMA FIXO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA E UM BENZODIAZEPÍNICO NO CONTROLE DOS DROP ATTACKS</u>	49
<u>5.4 EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS NESTE E EM OUTROS ESTUDOS, VISANDO AJUSTAR ASPECTOS DE EFETIVIDADE TERAPÊUTICA</u>	50
<u>5.5 RESULTADOS EM RELAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DIETÉTICO OU CIRÚRGICO, UTILIZADOS MUITAS VEZES IN EXTREMIS EM PACIENTES COM DROP ATTACKS REFRACTÁRIOS</u>	50
<u>6 CONCLUSÕES</u>	52
<u>7 PERSPECTIVAS</u>	53
<u>8 REFERÊNCIAS</u>	55
<u>9 ANEXO I</u>	68
<u>10 ANEXO II</u>	70
<u>11 ANEXO III</u>	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPILEPSIA

A epilepsia é considerada como um grupo de doenças que tem em comum crises epiléticas que ocorrem na ausência de condição tóxica-metabólica ou febril (GUERREIRO et al., 2000). É uma condição crônica causada por um desequilíbrio das forças excitatórias e inibitórias normais do cérebro (HOLMES e ZHAO, 2008). A International League Against Epilepsy (ILAE), em 2005, atualizou seu conceito de epilepsia como sendo um distúrbio cerebral causado por predisposição persistente do cérebro a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicossociais e sociais da condição, caracterizada pela ocorrência de pelo menos uma crise epilética (FISHER et al., 2005). As crises epiléticas, por sua vez, são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de um conjunto de neurônios de parte do encéfalo (crises focais) ou de área mais extensa, envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas) (FERNANDES e SANDER, 1998). Conforme a ILAE, define-se crise epilética como sinais e/ou sintomas transitórios devido à atividade anormal excessiva ou síncrona de neurônios cerebrais (FISHER et al., 2005). Elas são causadas por descargas elétricas anormais excessivas e transitórias destes. Tais descargas resultam de correntes elétricas, que são fruto da movimentação iônica através da membrana celular (ILAE, 2005).

As epilepsias e síndromes epiléticas são classificadas conforme tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados eletroencefalográficos e prognóstico. Embora sua classificação esteja ainda em evolução, considera-se que as epilepsias possam ser parciais ou generalizadas (FISHER et al., 2005). As epilepsias parciais definem-se pela ocorrência de crises epiléticas parciais que se originam de uma determinada região cortical, localizada em um dos hemisférios cerebrais. Nesta região que dá origem às crises parciais (foco epilético ou zona epileptogênica) existe uma alteração estrutural macro ou microscópica, de causa variada. Esta alteração ('lesão') interfere com o controle da atividade elétrica e vulnerabiliza os grupos neuronais envolvidos a gerarem uma atividade elétrica de (a) intensidade excessiva, (b) de forma síncrona e (c) mantida no tempo, provocando, assim, crises epiléticas (FERNANDES e SANDER, 1988).

As epilepsias generalizadas, por sua vez, definem-se pela ocorrência de crises

generalizadas, de tipos e mecanismos fisiopatogênicos distintos, originadas de múltiplas regiões corticais envolvendo ambos os hemisférios cerebrais. A maior parte das epilepsias generalizadas são, em realidade, multifocais, e os tipos de crises dependem do tipo e da rapidez da sincronização ‘epiléptica’ entre os hemisférios cerebrais, o que pode ou não contar com a participação de estruturas subcorticais (HIRSCH et al., 2006).

Assim como as epilepsias parciais, as epilepsias generalizadas subdividem-se, grosseiramente, em primárias ou idiopáticas e secundárias ou sintomáticas. Nas epilepsias generalizadas primárias não há lesões estruturais definidas, mas sim alterações discretas em sistemas que regulam a atividade elétrica neuronal, de origem genética. Nestas epilepsias, ocorre uma intensa inter-relação córtico-subcortical e a participação de estruturas subcorticais ‘sincronizadoras’ da atividade elétrica cortical, principalmente o tálamo, leva a crises bem caracterizadas e denominadas de ausências, mioclonias ou crises tônico-clônicas generalizadas (BLUMENFELD, 2003). Em geral, não existem alterações significativas, súbitas, do tônus muscular, e assim, praticamente, nunca ocorrem quedas súbitas ao solo.

Por outro lado, nas epilepsias generalizadas secundárias ou sintomáticas freqüentemente há lesões macro ou microscópicas, com distribuição difusa em ambos os hemisférios cerebrais, e o padrão de sincronização da atividade epiléptica é distinto, envolvendo circuitos córtico-corticais via corpo caloso e também circuitos que ligam regiões corticais a diversos núcleos no tronco cerebral, responsáveis pela manutenção do tônus postural (CHABOLLA, 2002). Assim, nestas epilepsias generalizadas sintomáticas, as crises mais comuns são tônicas e atônicas, muitas vezes levando o paciente a quedas súbitas ao solo. Quando isto ocorre, ou seja, quando a única ou principal (súbita) manifestação das crises é a queda ao solo, denominam-se estas crises de *drop attacks* (DA) (TASSINARI et al., 1997).

Podemos citar ainda, nesta classificação, as epilepsias criptogênicas, caracterizadas por não haver uma etiologia definida pelos métodos de investigação, mas de provável base orgânica (KOEPP e DUNCAN, 2004).

A epilepsia é um problema mundial muito comum, afetando aproximadamente entre 40-100 milhões de pessoas (HAUSER e HESDORFFER, 1990). Dados americanos apontam uma prevalência em torno de 2-5%, com cerca de três milhões de americanos afetados (DURÓN et al., 2005). A incidência é bastante variável na infância e população geral, segundo diversos autores, com índices entre 20 e 375 casos/100.000 habitantes (FREITAG et al., 2001), com um decréscimo da infância para a adolescência (CAMFIELD e CAMFIELD, 2002). Em países desenvolvidos, a incidência ajustada para a idade varia de 24 a 53 casos/100.000 indivíduos (HAUSER et al., 1993), enquanto que em pacientes nascidos em

países em desenvolvimento e em populações rurais são descritas prevalências maiores (ERIKSSON e KOIVIKKO, 1997). Já no Brasil, temos dados que mostram uma prevalência de 11,9/1.000 (MARINO JR et al., 1986) e 9,2/1.000 (LI et al., 2007) casos em São Paulo, sendo que neste último estudo a prevalência de epilepsia ativa foi de 5,4/1.000; e de 16,5 e 20,31/1.000 casos para epilepsia ativa e inativa, respectivamente, em Porto Alegre (FERNANDES et al., 1992).

1.2 EPILEPSIA REFRATÁRIA

Em muitos casos, a epilepsia é uma condição leve (AICARDI e SHORVON, 1998). Aproximadamente 60-80% dos casos de epilepsia obtêm um controle com fármacos antiepilépticos (FAE) (SANDER, 1993). Em mais de 60%, as crises remitem permanentemente (BEGHI, 1992). Porém, há os casos onde as mesmas não são controladas, apesar de um tratamento adequado. Uma boa definição de epilepsia refratária implicaria que todas as tentativas terapêuticas com FAE únicos ou combinados falharam por um período suficiente de tempo no controle das crises (AICARDI e SHORVON, 1998). Cristina Go e Snead III (2008) definem como epilepsia clinicamente refratária quando há um controle inadequado das crises apesar de um tratamento médico adequado com pelo menos 2 fármacos antiepilépticos em doses maximamente toleradas por 18 meses a 2 anos ou controle adequado das crises acompanhado por inaceitáveis efeitos adversos das medicações em uso.

Há fatores com influência adversa no prognóstico a longo prazo, contribuindo para a refratariedade das crises, a saber: em adultos, crises mistas, epilepsia sintomática, evidência clínica ou de neuroimagem de doença cerebral, retardo mental, doença psiquiátrica, alterações psiquiátricas e de personalidade e problemas sociais (YACUBIAN, 1998); em crianças, ocorrência de *status epilepticus*, epilepsia parcial com crises frequentes e/ou agrupadas, início precoce (menos de 2 anos) e lesão estrutural associada (Costa da Costa, 1998). Certas etiologias, como esclerose mesial temporal, esclerose tuberosa, Síndrome de Stürge-Weber, tumores e malformações cerebrais, sequelas de infecções e traumas cerebrais são causas comuns de epilepsias refratárias. Kwan e Brodie (2000) citam os seguintes fatores como sendo de prognóstico favorável para o desenvolvimento de epilepsia refratária: início precoce da epilepsia, epilepsia sintomática ou criptogênica, múltiplos tipos de crises, muitas crises antes do início do tratamento, crises febris complexas, *status epilepticus* e atividade

epileptiforme generalizada ao eletroencefalograma (EEG). Desconhece-se a frequência da epilepsia refratária, mas estima-se que 30-40% dos pacientes com epilepsia parcial (TÉLLEZ-ZENTENO et al., 2010) recém diagnosticada desenvolverão a condição (BRODIE, 2005).

A identificação de refratariedade é possível somente dentro de uma perspectiva terapêutica que leva em consideração certos fatores, como idade e perspectivas do paciente, seu nível de tolerância às crises, tipo de epilepsia e opções terapêuticas alternativas.

O tratamento medicamentoso adequado também pode ser difícil de determinar. As medicações usadas dependem não só do tipo de crises ou síndromes epiléticas, mas também da preferência dos pacientes e médicos. Além disso, as doses podem ser variáveis, pois alguns pacientes podem ser mais ou menos tolerantes aos efeitos colaterais. Luciano e Shorvon (2007) citam que há um conceito de intratabilidade se o controle das crises não é obtido após poucos anos do início do tratamento. Mostram, em seu trabalho, que este é um conceito incorreto e deveria ser mudado, com a introdução de novas drogas para alcançar um completo controle da epilepsia.

O último consenso da ILAE (KHAN et al., 2010) sobre epilepsia refratária cita vários conceitos referentes ao tratamento da epilepsia, e a definição de refratariedade deveria ser aplicada conforme o cenário clínico. Amplo espectro, cita como “*treatment failure*” “o resultado pelo qual o paciente não mantém a liberdade de crises após um estudo de intervenção”.

1.3 DROP ATTACKS

As crises epiléticas caracterizadas por queda súbita ao solo, também conhecidas como crises em queda ou *drop attacks* (DA) constituem, talvez, a forma mais catastrófica de crise epilética, responsáveis por um elevado grau de morbidade pessoal e familiar dessa doença. Portadores de DA, assim como aqueles com crises tônico-clônicas generalizadas, estão entre as vítimas mais frequentes de lesões corporais em pacientes com epilepsias (LAWN et al., 2004) (Figura 1). Estas crises costumam ocorrer em pacientes com epilepsias multifocais e generalizadas criptogênicas e sintomáticas (ANDERMANN e TENEMBAUM, 1995; NOLTE et al., 1988), e as quedas decorrem de mecanismos de hipertonia (crises tônicas), de atonia (crises atônicas), de mioclonia (crises mioclônicas) ou de uma combinação destes.



Figura 1. Lesões causadas pelos *drop attacks* (com autorização da mãe)

Fonte: Machado et al.; 2011

As crises em queda podem ser definidas como um grupo heterogêneo de crises epiléticas nas quais as quedas representam a única ou principal característica clínica, na ausência de qualquer outro fenômeno motor. Sheldon, em 1960, definiu DA como episódios de quedas súbitas, sem perda de consciência, que não são precipitadas por um estímulo específico, ocorrem de forma abrupta e sem aviso, sendo seguidos por rápido retorno ao estado normal (SHELDON, 1960). Ele atribuía tais quedas ao envelhecimento neuronal do tronco cerebral e cerebelo, acentuados por compressão da artéria vertebral e hipotensão postural. Na época, DA epiléticos eram descritos como variantes epiléticas chamadas “epilepsia acinética” (Sem autor, 1968) e atribuídos a distúrbios do tronco cerebral sugerindo uma instabilidade paroxística dos mecanismos controladores da postura e tônus muscular.

A Classificação Internacional de Crises Epiléticas (ILAE, 1981) cita somente três termos referindo-se às crises generalizadas caracterizadas por uma abrupta diminuição no tônus muscular: atônicas, astáticas e crises em queda (*drop seizures*), quando extremamente breves. Entretanto, mecanismos tônicos e mioclônicos podem também ocorrer, isoladamente ou associados a mecanismos atônicos. Hunt, já em 1922, usou a expressão *drop seizure* para descrever “uma manifestação epilética de perda abrupta do tônus postural sem alterações na consciência”. Tal fenomenologia era usada para explicar episódios transitórios de fraqueza

nos membros inferiores observados em pacientes com cistos colóides do terceiro ventrículo (KELLY, 1951; YENERMEN et al., 1958), ocorrendo fraqueza devido a lesões iniciais de fibras das vias corticoespinhais descendentes, adjacentes ao ventrículo lateral (BOTEZ et al., 1977). Na literatura francesa, muitas vezes usa-se a expressão *la maladie des genoux bleus* (doença dos joelhos azuis), em referência às manchas violáceas nos joelhos, resultantes das quedas (THIJS et al., 2009).

Os DA ocorrem em pelo menos 50% dos casos de Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e provavelmente em 2-3% de uma população epiléptica (NIEDERMEYER, 1990; ANDERMANN e TENEMBAUM, 1995; GEIER et al., 1977). As malformações de desenvolvimento cortical (MDC) podem manifestar-se através de crises reflexas caracterizadas por DA (PALMINI et al., 2005). Kuzniecky et al. (1994) descrevem a presença de DA em pacientes com síndrome perisilviana bilateral congênita, e Palmiini et al. (1991) e Barkovich e Kuzniecky (2000) os relacionam à Síndrome do Duplo Córtex. Polimicrogiria multilobar também é descrita como uma etiologia para DA (GUERRINI et al., 1998). Pacientes com hamartomas hipotalâmicos também podem apresentar DA como manifestação de crises epiléticas (PALMINI et al., 2002). São descritos também casos de DA associados a crises em sobressalto (ANAN et al., 2009). Wilner et al. (2010) descrevem o caso de uma paciente com 50 anos portadora de DA psicogênicos.

Os DA também são encontrados em epilepsias parciais, quando ocorre uma generalização secundária após o início parcial ou quando o padrão motor ictal leva a uma perda do controle postural ocasionando a queda (TINUPER et al., 1998). Nestes casos, tem sido considerados como sinal de péssimo prognóstico (PAZZAGLIA et al., 1985).

De acordo com a última Classificação Internacional de Crises Epiléticas (COMMISSION, 1981), as crises atônicas são definidas como “uma súbita diminuição no tônus muscular, levando à queda da cabeça com afrouxamento do queixo, queda de um membro ou perda de todo tônus muscular com conseqüente queda ao chão. Do ponto de vista clínico, duas formas são reconhecidas: crises atônicas breves, nas quais a perda do tônus pode ser restrita à cabeça ou envolvendo todos os músculos posturais; e crises atônicas prolongadas (acinéticas), nas quais a perda de consciência e a atonia generalizada duram de um a vários minutos. Estas crises podem ter sua origem explicada por mecanismos subcorticais e corticais. Do ponto de vista subcortical, postula-se que as crises seriam geradas por impulsos epiléticos originados de estruturas cerebrais, possivelmente o tronco encefálico, espalhando-se pelas vias tálamo-corticais (VELASCO et al., 1991). Já a importância da participação do córtex motor, evidenciando mecanismos corticais na gênese das mesmas, está relacionada a

breves e intensos mecanismos inibitórios (GASTAUT e BROUGHTON, 1972). Sabe-se que a estimulação do córtex pode inibir atividades voluntárias (PENFIELD e JASPER, 1954). Além do mais, os bons resultados da calosotomia no controle de DA sugerem que a sincronização bilateral das descargas epiléticas via corpo caloso seria um mecanismo crucial na origem de tais crises (ENGEL JR e PEDLEY, 1997). A descrição de DA associados à epilepsia do lobo temporal sugere que sua gênese estaria também associada a uma rápida disseminação da descarga ictal e possível envolvimento da formação reticular pontina, mais que a presença de focos bi-temporais ou origem extra-temporal (GAMBARDELLA et al., 1994).

A descrição de quedas como manifestação ictal em 81% dos pacientes de uma série de Geier et al. (1977) com epilepsia frontal sugere vários mecanismos para explicá-las: podem ser resultado de uma atonia nos músculos posturais, um abalo clônico ou uma contração tônica de músculos axiais ou das pernas levando a uma perda do equilíbrio. Já Palmini et al. (1991) acharam uma alta incidência de DA em pacientes com desordens de migração neuronal envolvendo a região central, sustentando a hipótese de uma disseminação das descargas ictais dos focos epiléticos mesiais para áreas frontais, bilateralmente, através das vias calosas como causa das quedas. Também a excelente resposta encontrada por Spencer et al. (1993) no controle de crises atônicas após calosotomia anterior sugere que estas crises envolvem principalmente áreas corticais anteriores.

Independente do local de origem da descarga ictal, a maioria dos trabalhos na literatura afirma que a base fisiopatogênica para a ocorrência de DA é o mecanismo de sincronia bilateral secundária. Este, por sua vez, consiste em uma rápida disseminação da descarga ictal via corpo caloso e comissura hipocampal (TINUPER et al., 1998). Já alguns autores referem ser a descarga ictal disseminada através de vias corticoreticulares envolvendo a formação reticular pontina e inibindo atividades motoras o mecanismo fisiopatogênico responsável pelos DA (SIEGEL et al., 1991).

Para diferenciarmos adequadamente os diferentes tipos de DA, são necessários estudos em que se avaliem simultaneamente os pacientes com vídeo-eletroencefalografia (vídeo-EEG) e eletroneuromiografia. Oguni et al. (1997) referem que os DA existentes na Síndrome de Doose seriam atônicos, enquanto que aqueles da SLG seriam tônicos. Os tônicos caracterizam-se por quedas do corpo para frente com flexão tônica do quadril, tronco superior e cabeça e abdução ou elevação dos braços. Já nas crises atônicas haveria uma flexão do quadril e joelhos com conseqüente queda na posição sentado. Beaumanoir e Blume (2005) fizeram registros vídeo-poligráficos de pacientes com SLG e Epilepsia Mioclônica-Astática e concluíram que os DA são causados tipicamente por crises tônicas flexoras e crises atônicas,

respectivamente. Em contraste, os DA em crianças com epilepsia parcial benigna atípica (EPBA) são causados por mioclônus epiléticos negativos envolvendo músculos axiais correspondendo a complexos de ondas lentas centro-têmporo-parietais, indicando que estas crises seriam de início focal (YOSHIKO et al., 2009). Tal diferenciação seria impossível sem vídeo-EEG e eletroneuromiografia.

Vining (2009) resume assim os mecanismos geradores de DA atônicos: intensos mecanismos inibitórios envolveriam áreas motoras negativas, descargas do córtex sensitivomotor primário inibiriam neurônios motores espinhais e uma inibição cortical recorrente envolvendo vias tálamocorticais e do tronco ativarão a formação reticular pontina. Já em relação às crises tônicas, a autora cita que os possíveis mecanismos desencadeadores seriam descargas epiléticas infradiencefálicas subcorticais ou haveria uma relação com a formação reticular, haja visto que tais crises são fortemente associadas ao sono.

1.4 TRATAMENTO

A importância do tratamento das diversas formas de epilepsia poderia ser resumida a uma melhor qualidade de vida. Várias são as conseqüências de uma epilepsia não tratada, a saber, crises freqüentes que levam a um risco aumentado de lesões corporais, acidentes de trabalho, acidentes automobilísticos, preconceito social e morte. Thompson e Duncan (2005) descrevem que a epilepsia severa intratável, ou refratária, está associada à ocorrência de severo declínio cognitivo, com uma associação maior deste declínio com crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais complexas freqüentes e idade mais avançada. O estudo não demonstrou qualquer associação significativa entre a freqüência de DA e declínio cognitivo, mas foi observada uma relação positiva entre este e a severidade dos DA.

O tratamento medicamentoso dos DA é geralmente desapontador. Novos medicamentos tem sido usados para controle destas crises em diferentes síndromes epiléticas, mas a resposta é variável (CONRY, 2004). Alguns estudos mostraram graus variados de eficácia do ácido valproico, da lamotrigina e de benzodiazepínicos em ‘crises generalizadas, senso amplo’ (BRODIE e YUEN, 1997; THOMÉ-SOUZA et al., 2003; MORRIS et al., 2000). Uma nova esperança farmacológica é o surgimento do rufinamide, embora os estudos iniciais devam ser ainda comprovados (GLAUSER et al., 2008).

Desconhece-se a intimidade dos mecanismos fisiopatogênicos dos DA, e como as

tentativas de controle com FAE tem sido geralmente frustrantes (TINUPER et al., 1998), outras estratégias terapêuticas tem sido exploradas para estes pacientes. Mais especificamente, pacientes com DA tem sido submetidos à calosotomia e implantação de estimuladores vagais, com resultados variáveis (PALMINI et al., 2005; CUKIERT et al., 2006; MÍNGUEZ-CASTELLANOS et al., 1996; NEI et al., 2006; YOU et al., 2008). A dieta cetogênica é um outro método terapêutico alternativo que tem um índice de melhora de crises em torno de 50% (SHORVON, 2007). Mas seu índice de rejeição é grande devido a sua não palatabilidade. Vinning (2009) revisa outras dietas para controle de DA, como dieta com triglicerídeos de cadeia média (TCM), dieta de Atkins modificada e dieta com baixo índice glicêmico.

1.5 ÁCIDO VALPROICO

A opção de uso do ácido valproico como opção terapêutica para as crises de DA reside em sua indicação como primeira linha para o tratamento de quase todos tipos de crises epilêpticas, especialmente para aquelas das epilepsias generalizadas primárias ou idiopáticas (YACUBIAN, 2004), tanto em adultos quanto em crianças. Sherard et al. (1980) observaram igual efetividade para o controle das crises com ácido valproico tanto em adultos como em crianças com epilepsia generalizada, mas houve uma melhora mais acentuada no controle de crises em crianças com epilepsia parcial.

O ácido valproico bloqueia a glicuronidação da lamotrigina aumentando sua concentração sérica. A meia-vida da lamotrigina é aumentada de 15 a 50 h em monoterapia para 30 a 90 h em pacientes recebendo ácido valproico (YACUBIAN, 2004).

O uso de ácido valproico está associado a potenciais efeitos adversos, aqueles relacionados a sua dosagem ou a efeitos idiossincrásicos (YACUBIAN, 2004). Entre os efeitos relacionados à dose, observamos distúrbios gastrintestinais, ganho de peso, alterações de pele e anexos, distúrbios do sistema nervoso (tremor, encefalopatia aguda, pseudo-atrofia cerebral) e alterações endócrinas. As reações idiossincrásicas podem se manifestar por alterações hematológicas, pancreatite e hepatotoxicidade, sendo que a incidência desta última foi estimada por Dreifuss et al. (1987) em 1:40000 em adultos e 1:5000 em crianças. Na Alemanha, no período de 1994 a 2003, foram descritos 31 casos de hepatotoxicidade reversível e 9 casos fatais (KOENIG et al., 2006).

1.6 LAMOTRIGINA

A lamotrigina, aprovada para uso clínico desde 1994, é uma medicação antiepiléptica de amplo espectro com possíveis vários mecanismos de ação. Ela bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes, estabilizando a membrana pré-sináptica, bloqueando as descargas repetitivas e prevenindo a liberação de aminoácidos excitatórios, principalmente aspartato e glutamato. Também age sobre receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e nos canais de cálcio (MANREZA, 2004).

Sua indicação em epilepsia está relacionada ao controle de crises parciais, tônico-clônicas primárias ou secundariamente generalizadas, de ausências típicas e atípicas e de crises tônicas e atônicas (BRODIE, 1996). A Academia Americana de Neurologia e a Sociedade de Epilepsia Americana recomendam o uso da lamotrigina como terapia adjunta em pacientes com epilepsia parcial refratária, seja em adultos ou crianças, assim como seu uso em monoterapia em pacientes com epilepsia parcial refratária (nível B) (FRENCH et al., 2004). Em relação à epilepsia generalizada refratária, o mesmo grupo refere não haver evidências suficientes para o uso da lamotrigina em crises tônico-clônicas generalizadas, tanto em adultos quanto em crianças. Para pacientes com SLG, a recomendação deste comitê é favorável ao uso da lamotrigina para o controle dos DA.

Por outro lado, esta medicação pode ter um papel deletério em crises mioclônicas (MANREZA, 2004), especialmente em pacientes com Doença de Unverricht-Lundborg e Síndrome de Dravet (GENTON et al., 2006).

Sua eficácia parece ser similar em adultos e crianças. Possui pouca interação medicamentosa devido a suas características farmacocinéticas, não alterando substancialmente os níveis de outros FAE. É uma medicação bem tolerada, sendo que seus efeitos adversos mais comuns são cefaléia, náuseas, vômitos, tonturas, diplopia e ataxia. Em torno de 10% de seus usuários, principalmente crianças, pode ocorrer rash, atribuído à rápida introdução da medicação (MANREZA, 2004; SILVA et al., 2006). Dinnerstein et al. (2007) descrevem um caso isolado de intoxicação por lamotrigina provocando *status epilepticus* em um adulto portador de epilepsia generalizada primária.

Aldenkamp (2001a) refere que a lamotrigina não apresenta efeitos negativos na cognição, mas por outro lado pode melhorar a função cognitiva em alguns pacientes. Um estudo avaliando a cognição em adolescentes com epilepsia refratária e retardo mental demonstrou que a lamotrigina, além de diminuir a frequência de crises epiléticas, contribuiu

de maneira importante para sua melhora cognitiva (McKEE et al., 2006). Esta melhora poderia ser atribuída a um melhor controle das crises, redução no uso de medicações antiepilépticas associadas, ou a suas propriedades diretas como estabilizador do humor e melhora comportamental, independente do efeito antiepiléptico.

1.7 BENZODIAZEPÍNICOS

Desde 1965, após seu primeiro uso clínico por Gastaut et al. (1965) para o controle do estado de mal epilético, os benzodiazepínicos fazem parte do arsenal de FAE, com importante papel no controle de crises. Sua ação deve-se principalmente a ações mediadas por receptores GABAérgicos. Há limitação em seu uso como antiepilépticos devido ao potencial desenvolvimento de tolerância e presença de efeitos adversos dose-dependentes. O clonazepam e o diazepam são benzodiazepínicos considerados de primeira linha para o tratamento de emergência em pacientes epiléticos. Outros, como o nitrazepam e o clobazam, são usados como drogas adjuvantes no tratamento crônico das epilepsias (SHORVON, 1994). Montenegro et al. (2008) mostraram que 11% de uma amostra de pacientes com epilepsia altamente refratária tornaram-se livres de crises, ao menos por 6 meses, após a adição de clobazam aos tratamentos prévios.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a medida de controle de crises epilépticas de queda súbita ao solo (DA) aportado pela combinação entre lamotrigina, ácido valproico e um benzodiazepínico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1) Avaliar a possibilidade de uma relação entre capacidade intelectual, através do quociente de inteligência (QI) médio, (presença ou não de retardo mental) e impacto no tratamento.
- 2) Relacionar idade de início e duração da epilepsia com resposta ao tratamento.
- 3) Avaliar a frequência de DA e o tempo decorrido desde que estas crises iniciaram com a resposta ao tratamento.
- 4) Avaliar a possibilidade de uma relação entre a etiologia da epilepsia (existência, extensão e tipo de lesões cerebrais) e a resposta dos DA ao tratamento.
- 5) Avaliar a possibilidade de uma relação entre história familiar de epilepsia e resposta ao tratamento dos DA.
- 6) Correlacionar alterações ao exame neurológico, exames de imagem e padrões eletroencefalográficos com resposta ao tratamento.
- 7) Comparar as alterações eletroencefalográficas presentes no início do tratamento proposto e após um período de 6 a 12 meses de tratamento.
- 8) Avaliar os efeitos adversos causados pela associação em uso, assim como sua tolerabilidade.
- 9) Avaliar grau de controle do tratamento em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut presentes em nossa amostra.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo clínico intra-grupo (não controlado), prospectivo, observacional, para a avaliação da associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico no controle de DA em pacientes com epilepsia generalizada.

3.2 DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo clínico aberto, intra-grupo, prospectivo, em pacientes portadores de epilepsia generalizada com crises em queda (DA), com idade entre 5 e 48 anos, de forma consecutiva, no período de março 2008 a março 2010, para avaliar o grau de controle obtido com a associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico. Tais medicações foram fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Os cuidadores foram instruídos a preencher um diário de crises registrando cada *drop attack* e não outros tipos de crises. Foram considerados como DA episódios de queda súbita, ou ao solo ou a uma cadeira sofá ou cama. Após este período de registro de crises (basal), onde somente foram feitos pequenos ajustes nas doses dos medicamentos em uso, iniciou-se o protocolo medicamentoso proposto pelo estudo, ou seja, ácido valproico mais lamotrigina mais um benzodiazepínico. Se uma destas medicações já estava em uso, as doses eram ajustadas conforme a necessidade. A dose alvo do ácido valproico era 30-80 mg/kg/d para crianças e um máximo de 3.000 mg/d para adultos. As doses de início eram 5-10 mg/kg/d para crianças até 16 anos e 250 mg para adultos, com aumentos a cada 3 dias. As doses alvo da lamotrigina variavam de 4-12 mg/kg/d, independente se adultos ou crianças. A mesma era introduzida a uma dose de 12,5 mg/d, com aumentos similares a cada 2 semanas para reduzir o risco de *rash*. Se os pacientes já estavam em uso de lamotrigina, as doses também eram aumentadas em 12,5 mg e ajustadas de acordo com sua eficácia. Os benzodiazepínicos, por sua vez, foram iniciados nas seguintes respectivas doses: clobazam, 2,5 mg; clonazepam, 0,5 mg; e nitrazepam, 2,5 mg, para crianças; e 10 mg; 1,0 mg; e 5 mg, para adultos. Se

ocorressem efeitos adversos, as doses eram transitoriamente diminuídas. Todos ajustes eram baseados em observações clínicas. O período de introdução do esquema medicamentoso proposto ocorreu durante o primeiro trimestre de acompanhamento; nos trimestres seguintes, somente ajustes eram feitos em suas doses conforme efeitos adversos ou necessidade de um maior controle das crises epiléticas.

Em cada visita, anotava-se frequência dos DA dos 3 meses prévios e avaliava-se a presença de efeitos adversos do tratamento.

3.3 DEFINIÇÃO DE CASOS

3.3.1 Amostra

A amostra foi composta por 32 pacientes portadores de DA generalizados ou multifocais, refratários a outros tratamentos prévios, em acompanhamento no Ambulatório de Epilepsias de Difícil Controle do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

3.3.1.1 Pacientes

O grupo constou de 24 de pacientes do sexo masculino e 8 pacientes do sexo feminino, com idade entre 5 e 48 anos (média = 17,7 anos; DP = 10,5 anos). Todos apresentavam epilepsia multifocal ou generalizada, sintomática ou criptogênica, múltiplos tipos de crises, incluindo crises refratárias de queda súbita ao solo (DA), refratários a qualquer tentativa de tratamento medicamentoso.

Critérios de inclusão

a) Idade entre 3 e 50 anos; a escolha desta idade mínima foi devido à probabilidade maior de deambulação sem assistência e onde a maioria das síndromes epiléticas infantis já se definiram.

b) Crises epiléticas de queda súbita (DA) refratárias aos FAE, recorrendo a uma

freqüência de, no mínimo, três crises ao mês, nos 2 meses anteriores à inclusão;

c) Síndrome epiléptica generalizada ou multifocal, sintomática ou criptogênica.

Critérios de Exclusão

a) História de intolerância ou reações alérgicas a qualquer um dos três FAE que compõem a associação proposta (lamotrigina, ácido valproico, benzodiazepínicos);

b) História de uso prévio da associação medicamentosa proposta;

c) Ausência de informantes confiáveis para determinar a freqüência das crises de queda;

d) Ausência de responsável que se responsabilize pela correta aderência ao tratamento proposto;

e) Presença de doença progressiva, neoplásica, metabólica ou degenerativa.

3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A obtenção da história clínica concentrou-se em sexo e idade, história familiar de epilepsia, etiologia presumida, desenvolvimento intelectual e motor, duração da epilepsia, tempo decorrido desde o início e freqüência atual dos DA e a identificação de outros tipos de crises, de acordo com a International Classification of Epilepsies and Epileptic Seizures (ILAE, 1989).

3.5 AVALIAÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA

Todos os pacientes realizaram pelo menos 2 EEG com eletrodos de superfície no sistema internacional 10-20, tanto em sono, quanto em vigília; um antes da instituição do esquema medicamentoso em estudo e outro 6-9 meses após a instituição do esquema farmacológico triplo. Foram avaliados os ritmos de base, a presença de descargas interictais generalizadas e multifocais, em especial seu grau de simetria e sincronia. As descargas generalizadas foram divididas em ponta-onda lenta (POL = 2,5Hz), poliponta-onda lenta (PPO = 3 Hz) e trens de polipontas rápidas, em sono, acima de 10 Hz.

3.6 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

Todos pacientes foram submetidos à ressonância nuclear magnética cerebral, tentando-se identificar atrofia cortical localizada ou difusa, atrofia hipocampal uni ou bilateral, MDC e outras lesões (Tabela 1). Os exames foram feitos com um aparelho Siemens Magnetom com 1.5-T, com imagens em T1, T2 e FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). As imagens foram analisadas independentemente por um neurologista (VHM or AP).

Tabela 1

Patient	Age	Sex	Duration of Epilepsy (years)	Abnormalities Neurological Exam	IQ	Mean frequency of DA at baseline	Medication at baseline	EEG	Presumed Etiology	MRI
1	16	M	13	N/A	81	30	CBZ, TPM	GPSW	CCT	L post atrophy
2	24	M	17	N/A	82	300	VPA, PHT, CZP	GSSW	Midline Cyst	Midline cyst
3	18	M	18	Dev Dysphasia	52	195	CBZ, VPA, LTG	MED, FPS	Hypoxia	Normal
4	7	M	6.5	N/A	68	20	CBZ, VPA, CLB	Normal	Cryptogenic	Normal
5	23	F	17	Dev Dysphasia	54	300	CBZ, PB, VPA	GPSW	Hypoxia	Normal
6	8	M	4.5	Dev Dysphasia	N/A	60	VPA, LTG, PB	GPSW	Radiotherapy	Diff ctx atrophy
7	10	M	7	Dev Dysphasia	69	120	OXC, CLB	GSSW, FPS	Cryptogenic	Normal
8	48	M	46	Normal	N/A	76	CBZ, VPA, FNT, CLB	MED	Meningitides	Normal
9	11	M	10	Dev Dysphasia	N/A	4	PB, VPA, LTG	GPSW	Cryptogenic	Normal
10	10	M	9.5	N/A	65	150	VPA, PB, CLB	GSSW, FPS	MCD	Multiple tuberous
11	18	F	15.5	N/A	55	20	CBZ, VPA, PB, LTG	GSSW	MCD	Bilat double cortex
12	12	M	9	N/A	43	150	CBZ, PHT, AZM	GSSW	Cryptogenic	Normal
13	20	F	17	N/A	73	5	CBZ, PRM, VPA, CLB	GPSW	Hypoxia	Normal
14	14	M	11	N/A	62	40	CBZ, VGB, CLB	MED	Cryptogenic	Normal
15	29	M	22	Dysphasia	N/A	12	CBZ, TPM	GS	Cryptogenic	Normal
16	12	M	3	R. Hemiparesis	71	350	PB, VPA, CBZ	GSSW	Meningitides	L encephalomalacia
17	9	M	7	Dev Dysphasia, ataxia	59	150	VPA, LTG	GPSW, FPS	Hypoxia	Hypocampal atrophy
18	20	M	12	R. Hemiparesis	81	20	CBZ, PHT, PB, VPA	Normal	MCD	Perisylvian PMG
19	18	F	16	Dysphasia	N/A	20	VPA, PB	Normal	Cryptogenic	Normal
20	10	F	10	N/A	65	30	PB, VPA, CBZ, CLB	GSSW	MCD	Cortical dysplasia
21	26	M	26	N/A	72	3	CBZ, NZP	GSSW	Hypoxia	Normal
22	34	F	29.5	L. Hemiparesis	80	30	CBZ, VPA, CZP	MED	MCD	R polymicrogria
23	44	M	30	N/A	69	12	OXC, VPA	Bi-frontal Spikes	Cryptogenic	Cerebellar atrophy
24	15	M	15	Dev Dysphasia	47	150	PB, VPA, CZP	MED, FPS	Hypoxia	Normal
25	32	M	31.5	Dev Dysphasia	80	3	CBZ, VPA	MED	Hypoxia	Normal
26	5	M	3	Dev Dysphasia, ataxia	N/A	120	CBZ, VPA, CLB	GPSW, FPS	Hypoxia	Normal
27	15	M	11	Ataxia	N/A	90	CBZ, PB, VPA	GPSW, FPS	Cryptogenic	Cerebellar atrophy
28	9	M	8.5	Dev Dysphasia	32	60	VGB, NZP	GSSW	MCD	Multiple tuberous
29	17	F	7	N/A	77	20	VPA, OXC	Normal	MCD	Bilat double cortex
30	6	M	3	Dev Dysphasia, ataxia	N/A	900	TPM, PB	GSSW	Hypoxia	Diff ctx atrophy
31	9	F	13	Normal	N/A	25	CBZ, VPA, TPM, NZP	GSSW	Cryptogenic	Normal
32	18	M	13	N/A	34	150	CBZ, VPA, AZM	GPSW	Cryptogenic	Normal

Legend:
MCD, Malformation of Cortical Development; CCT, Crano-cerebral trauma; GE, Generalized slowing; GPSW, Generalized polyspike slow waves; GSSW, Generalized spike slow waves; MED, Multifocal epileptiform discharges; FPS, Fast polyspikes; Dev, Development; R, Right; L, Left; Diff ctx, Diffuse cortical; PMG, Polymicrogria; AZM, Acetazolamide; CBZ, Carbamazepine; CZP, Clonazepam; CLB, Clonazepam; ETX, Ethosuximide; LTG, Lamotrigine; NZP, Nitrazepam; OXC, Oxcarbazepine; PB, Phenobarbital; PHT, Phenytoin; PRM, Primidone; TPM, Topiramate; VPA, Valproate; VGB, Vigabatrin

3.7 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A presença e severidade do retardo mental foram avaliados a partir de uma bateria de testes neuropsicológicos – WISC (Weschler Intelligence Scale for Children) e WAIS-R(III) (Weschler Adult Intelligence Scale) da Escala Weschler (WECHSLER, 2002; WECHSLER, 2004). O WISC-III foi aplicado para pacientes com até 16 anos, 11 meses e 29 dias; e o WAIS-R, para aqueles a partir de 17 anos. Esta avaliação determinou o QI de cada paciente. O WISC-III é classificado nas seguintes categorias: muito superior (QI = 129), superior (QI = 120-128), médio superior (QI = 110-119), médio (QI = 90-109), médio inferior (QI = 80-89), limítrofe (QI = 70-79) e intelectualmente deficiente (QI = 69). Já o WAIS-R(III) classifica-se nas seguintes categorias: superior superior (QI = 130), superior (QI = 120-129), médio superior (QI = 110-119), médio (QI = 90-109), médio inferior (QI = 80-89), inferior (QI = 70-79), deficiente (QI = 69), retardo leve (QI = 50-59), retardo moderado (QI = 35-49), retardo grave (QI = 20-34) e retardo profundo (< 20).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Primary efficacy end point foi a porcentagem de redução da mediana de DA no quarto trimestre do estudo (1 ano depois) em comparação com a mediana dos 2 meses prévios à instituição do esquema terapêutico em estudo (basal). Para calcular o timing da melhora em cada paciente, foi considerada a média do número de crises em cada avaliação trimestral (basal, 3, 6, 9 e 12 meses).

Para a análise estatística, foram calculadas as medianas dos DA. Fez-se uma transformação Rank e executou-se uma análise de variância de medidas repetidas. Para comparar o momento basal e os momentos subsequentes até 12 meses foi executado o teste de Análise de Variância Não Paramétrica de Medidas Repetidas (Teste de Friedman). Na análise subgrupos, usou-se o teste U de Mann-Whitney para comparar dois grupos classificados ou coeficiente de correlação de Spearman para avaliar associação entre variáveis contínuas. Nestes subgrupos, estavam incluídos sexo, idade, tempo de epilepsia, tempo de DA, grau de retardo mental, presença de alterações à ressonância magnética cerebral (RM), história familiar de epilepsia, uso de outros fármacos, efeitos colaterais dos fármacos do estudo,

etiologia da epilepsia, tipo de epilepsia e alterações ao exame neurológico. Foi considerado um nível de significância α de 5%. Os dados foram analisados com SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 17.0).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Os familiares e responsáveis legais foram informados sobre os objetivos e riscos do estudo. Após, preencheram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da inclusão. Este projeto segue as Boas Práticas Clínicas – Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde – Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

4 RESULTADOS

4.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS GERAIS, ETIOLOGIA PRESUMIDA E ALTERAÇÕES AO EXAME NEUROLÓGICO

Vinte e oito pacientes (22 do sexo masculino), caucasianos, com idade variando de 5 a 44 anos (média = 16,5 anos; DP = 9,13), completaram pelo menos 12 meses de seguimento.

A idade de início das crises variou de 0 a 14 anos (média = 3,5 anos; DP = 3,4), enquanto a duração média da epilepsia foi de 13 anos (média = 3,32 anos, DP = 8,0). Especificamente, DA ocorriam, em média, há 10,3 anos (DP = 8,18). Não houve correlação significativa nem entre a duração da epilepsia e nem do tempo com DA com a resposta ao tratamento instituído.

Levando-se em conta as alterações de imagem, a história clínica e o EEG, 11/32 pacientes (34%) foram classificados como tendo etiologia criptogênica. Os demais, sintomáticos, incluíam 9 pacientes com história compatível com hipóxia neonatal, 7 com malformações do desenvolvimento cerebral, 2 com meningite e um cada cisto de linha média, estado pós-tratamento radioterápico para leucemia e leucomalácia sequelar a traumatismo cranioencefálico.

Dezesseis pacientes (50%) apresentavam alterações ao exame físico neurológico (Tabela 1). Sinais focais sensitivo-motores e ataxia de marcha ou dificuldades de equilíbrio estavam presentes em 3 e 4 pacientes, respectivamente. As outras alterações envolviam dificuldades com pronúncia ou desenvolvimento da linguagem (13 pacientes).

4.2 FREQUÊNCIA DE DROP ATTACKS INICIAL E RESPOSTA AO TRATAMENTO

A mediana mensal de DA nos 2 meses prévios à instituição do tratamento (basal) foi 50 (3-900). O número absoluto de DA em cada paciente, no contexto das demais variáveis estudadas, consta na Tabela 1, e a distribuição desta frequência consta na Figura 4. Dois terços dos pacientes tinham, prévio à instituição do tratamento em estudo, entre 30 e 900 DA

ao mês, e somente 4 tinham menos de 10 DA ao mês. A Figura 4 mostra também a evolução dos DA em todos os pacientes ao longo do tratamento através da análise da mediana, no período de 12 meses, com valores mínimo e máximo por períodos de 3 meses. A simples observação do gráfico mostra que a acentuada melhora ocorre predominantemente nos 3 primeiros meses após a instituição do tratamento, havendo uma estabilização a partir deste ponto. Observou-se uma grande variação no número de crises iniciais, sendo que um paciente apresentou 900 crises ao mês.

Ao final de um ano de tratamento, a mediana de DA no grupo como um todo foi reduzida de 50/mês para 2/mês (96%) ($P < 0,001$). Nesta consulta do mês 12, 15 pacientes (47%) estavam livres de DA, 7 (21%) alcançaram 75-99% de diminuição dos DA e outros 5 tiveram uma redução entre 50-74% na frequência deste tipo de crise. Apenas 1 paciente apresentou uma melhora de 25% ou menos de suas crises (Figura 5).

Dos pacientes livres de DA aos 12 meses, 22% já estavam sem estas crises aos 6 meses, mesmo que alguns ajustes nas doses dos medicamentos tenham sido necessários entre os 6 e os 12 meses para controlar eventuais recorrências.

A variação da frequência de DA no primeiro ano de tratamento envolveu uma piora transitória em 2 pacientes ao longo do terceiro mês de seguimento, durante a modificação do tratamento visando à instituição da combinação medicamentosa em estudo. Além disto, 5 pacientes tiveram piora transitória de seus DA no mês 6 e 4 pacientes, no mês 9, também levando à necessidade de ajuste no tratamento. Nenhuma destas pioras transitórias atingiu o número inicial de crises presentes antes da instituição do tratamento. As curvas de variação destes pacientes podem ser vistas também na Figura 5.

4.3 QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA

O QI médio, calculado a partir de 23 pacientes, foi de 63,9 (DP = 14,5), variando entre 32 e 82. Nove pacientes não tinham condições de ser avaliados. Os dados constam da Tabela 1. Dez pacientes eram intelectualmente deficientes, 2 tinham QI limítrofe, 5 médio inferior, 2 tinham QI inferior, 3 tinham retardo mental leve e 1 tinha retardo mental grave.

A magnitude das alterações cognitivas, associada à frequência elevada de quedas, fazia

com que todos os pacientes fossem dependentes de terceiros para suas atividades de vida diária. Não houve correlação estatisticamente significativa destes achados com os resultados do tratamento.

4.4 ELETROENCEFALOGRAMA

Exceto por 4 pacientes, todos tinham alterações epileptiformes e lentificação difusa dos ritmos de base ao EEG (Tabela 1).

As alterações eletroencefalográficas permitiram dividir os pacientes em 20 com descargas predominantemente generalizadas, 6 com descargas predominantemente multifocais, um paciente com lentificação difusa e um paciente com pontas bi-frontais (Tabela 1). Os pacientes com descargas generalizadas foram adicionalmente subdivididos em 11 com pontas-ondas lentas (2,5 Hz) e 9 com complexos ponta-onda a 3-5 Hz ou complexos polipontas-ondas, geralmente irregulares. Os 7 pacientes com SLG tinham, também, trens de polipontas em sono e períodos recorrentes de decremento elétrico após complexos irregulares de pontas e ondas. Estas anormalidades foram significativamente reduzidas no EEG posterior à instituição do tratamento.

Em 5 pacientes, os traçados realizados 6 meses após o início do tratamento mostraram desaparecimento das descargas epileptiformes. Por outro lado, nos 4 pacientes em que o EEG inicial foi normal, o segundo EEG continuou sem alterações significativas. Um apresentava um duplo córtex bilateral (paciente 29), outro tinha polimicrogiria perisilviana bilateral (paciente 18), o terceiro paciente tinha RM normal (paciente 4) e o quarto paciente não compareceu às reconsultas.

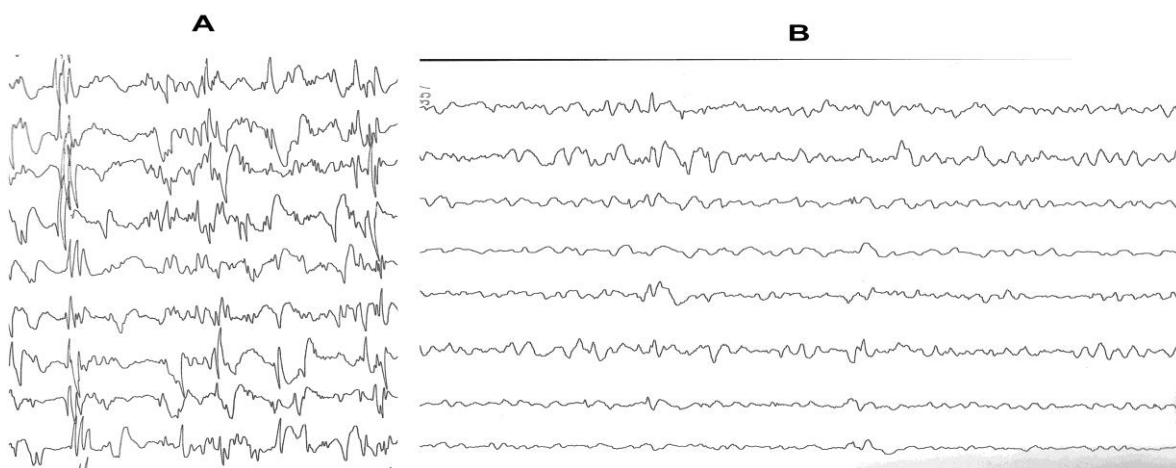


Figura 2. A - Eletroencefalograma em sono inicial. B - Eletroencefalograma em sono após tratamento.

Fonte: Machado et al.; 2011

4.5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

A ressonância magnética não mostrou alterações significativas em 17/32 (53%) pacientes. Um conjunto variado de alterações de imagens correspondendo a distintas etiologias foi visto nos demais pacientes (Tabela 1; Figuras 3A e 3B).

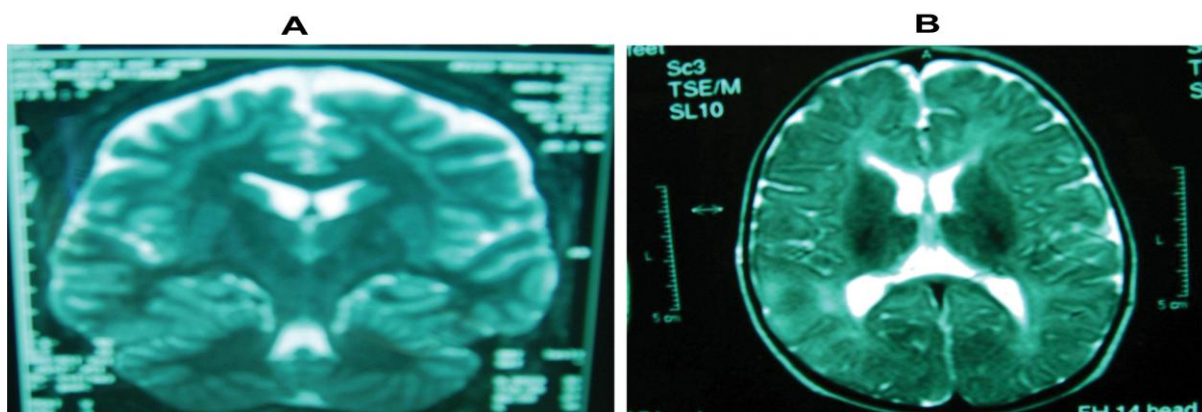
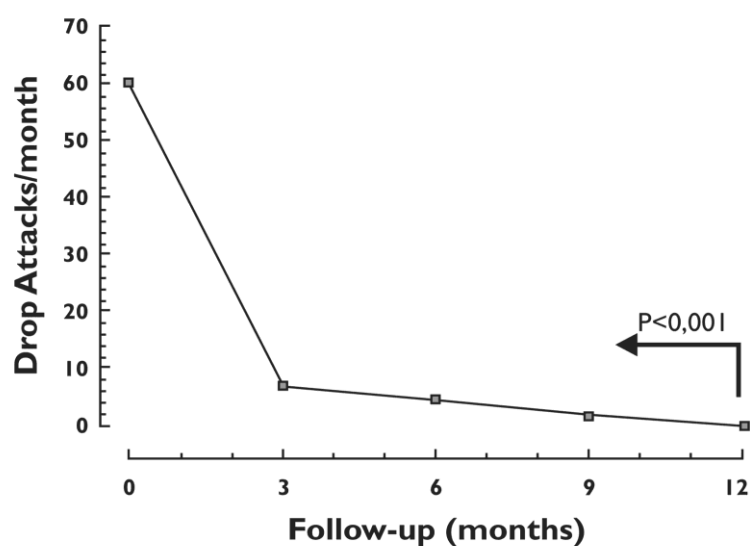


Figura 3. A - Ressonância magnética cerebral com duplo córtex bilateral. B - Túber temporal direito

Fonte: Machado et al.; 2011

4.6 PREDITORES DE RESPOSTA

Conforme descrito na metodologia, um conjunto de variáveis clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem foram correlacionadas com o grau de controle de DA. A Tabela 1 mostra as variáveis testadas e sua correlação com o grau de controle de DA. Não houve correlação estatisticamente significativa com qualquer uma dessas variáveis.



DA	n=	32*		30		28		28		28
median		50		7		6		3		2
minimum		3		0		0		0		0
maximum		900		229		109		202		204
%CCDA		0		22		22		41		47

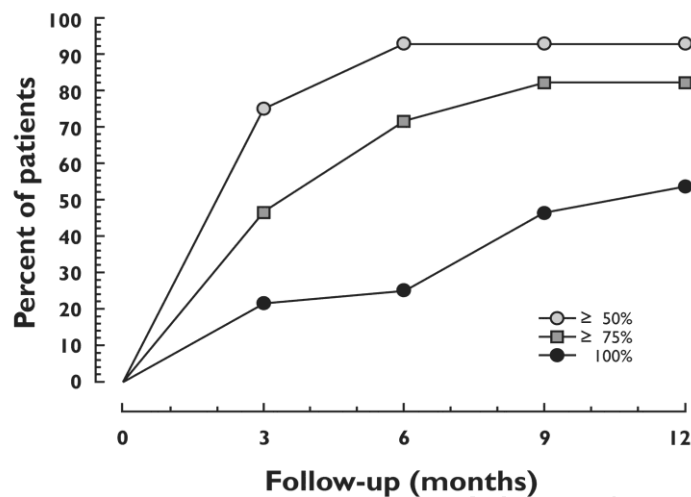
Figura 4. Median frequency of drop attacks during the 12 months of the study in the 28 patients who completed at least one year into study

%CCDA = Complete control of drop attacks

DA = drop attacks

*ITT = intention to treat patients

Fonte: Machado et al.; 2011



DA	n=	32	30	28	28	28
Percent reduction of Drop Attacks	≥ 50	0	72	81	81	84
	≥ 75	0	47	63	72	72
	100	0	22	22	41	47

Figure 5. Percent reduction in the frequency of drop attack at each 3-month period compared to baseline

DA = drop attacks

Fonte: Machado et al., 2011

Dividiram-se os pacientes conforme a idade em menores e maiores de 18 anos. No grupo com menos de 18 anos (17 pacientes), 9 pacientes tiveram 100% de melhora, 3 tiveram 75% ou mais de melhora e 3 tiveram seus DA controlados entre 50-75%. No grupo com 18 ou mais anos, estes números foram 6, 2 e 3, respectivamente. Não houve significância estatística, sendo que a idade não foi um fator importante no grau de melhora dos DA.

Em relação à história familiar de epilepsia, somente 9 pacientes tinham parentes portadores da doença, dos quais não havia nenhum familiar portador de DA. Destes, 4 obtiveram controle completo de seus DA, comparando com 8 do outro grupo.

4.7 EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos mais observados foram intolerância gástrica, tremor e queda de cabelos, o que em algumas vezes nos obrigou a diminuir a velocidade de aumento das doses. Três pacientes (9%) foram excluídos por *rash*, sendo que um apresentou Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), com posterior recuperação completa. Nenhum destes havia apresentado história de hipersensibilidade prévia a qualquer FAE. Tal efeito ocorreu no

primeiro trimestre de tratamento.

A maioria dos cuidadores relatou que os efeitos adversos advinham do ácido valproico. Não houve correlação dos efeitos adversos com o nível sérico da droga. A lamotrigina, por sua vez, foi referida como sendo a responsável por uma melhora intelectual dos pacientes. A dose máxima do ácido valproico, preconizada no início do estudo (80 mg/kg/d ou 3.000 mg), não foi alcançada ou pelo fato de os pacientes terem obtido um controle completo de suas crises com doses menores ou por não haver tolerância a seus efeitos colaterais. Obteve-se uma dose média de 35,9 mg/kg/d (10,4-76,9; DP = 14,48). A lamotrigina, por sua vez, chegou a uma dose média de 4,9 mg/kg/d (0,8-11,5; DP = 2,5), 14% da dose do ácido valproico. Os benzodiazepínicos, por sua vez, alcançaram as seguintes doses médias: clobazam 0,45 mg/kg/d (0,12-0,9; DP = 0,22); clonazepam 0,05 mg/kg/d (0,03-0,09; DP = 0,03) e nitrazepam 0,25 mg/kg/d (0,06-0,5; DP = 0,14). Vinte pacientes fizeram uso de clobazam, 4 usaram clonazepam e 8 usaram nitrazepam. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a uma melhora mais acentuada com um ou outro benzodiazepínico, mas observou-se uma tendência a uma melhor resposta com o clobazam (Tabela 2).

Tabela 2

Table 2: Side effects during treatment with the AED combination under study					
Patient	Side Effects	Drugs (mg/kg/day)			
		VPA	LTG	BZD	
1	tremors	38.8	3.5	0.35	Cb
2	weight gain	32.3	6.6	0.06	N
3	gastric intolerance, sedation, hair loss	24.0	4.8	0.14	Cb
4	NR	56.2	9.4	0.31	Cb
5	NR	58.8	4.9	0.2	N
6	gastric intolerance, sedation	10.4	8.3	0.4	N
7	gastric intolerance, sedation, hair loss, ataxia	22.2	5.8	0.8	Cb
8	rash	37.4	2.3	0.15	Cb
9	gastric intolerance	36.0	7.5	0.6	Cb
10	gastric intolerance, sedation	68.2	6.8	0.5	N
11	tremors, weight gain	40.0	3.0	0.4	Cb
12	NR	16.9	4.2	0.16	Cb
13	NR	27.1	6.5	0.6	Cb
14	NR	26.8	2.7	0.5	Cb
15	rash	42.3	3.1	0.4	Cb
16	gastric intolerance, hair loss	40.5	0.8	0.5	Cb
17	gastric intolerance, ataxia	20.2	7.4	0.3	N
18	sedation	28.1	3.8	0.09	Cn
19	SJS	31.5	1.4	0.13	N
20	NR	33.3	2.9	0.3	Cb
21	gastric intolerance	40.0	4.0	0.03	Cn
22	tremors, hair loss	28.8	2.9	0.6	Cb
23	tremors	23.4	3.9	0.5	Cb
24	NR	33.3	2.5	0.25	N
25	hair loss, weight gain	28.6	1.8	0.4	Cb
26	NR	54.5	9.1	0.9	Cb
27	weight gain, sedation	33.3	3.3	0.06	Cn
28	gastric intolerance	27.5	5.6	0.75	Cb
29	hair loss, weight gain	26.6	2.7	0.03	Cn
30	NR	76.9	11.5	0.12	Cb
31	NR	45.0	5.0	0.4	Cb
32	NR	41.0	6.7	0.22	N

Legend: AED, Antiepileptic drugs; NR, None Relevant; Cb, clobazam; Cn, clonazepam; N, nitrazepam; SJS, Steven-Johnson Syndrome

Todos os pacientes vinham em uso de vários FAE (m: 4,4) no início do estudo. Não houve correlação significativa entre o grau de controle dos DA com o número prévio de FAE utilizados. Os fármacos mais frequentemente utilizados no início do estudo foram carbamazepina e ácido valproico (24 pacientes), fenobarbital (18 pacientes) e fenitoína (15 pacientes). Não foi possível verificar a associação prévia de fármacos mais comumente utilizada com controle de crises em função de muitos cuidadores não terem a lembrança destas associações.

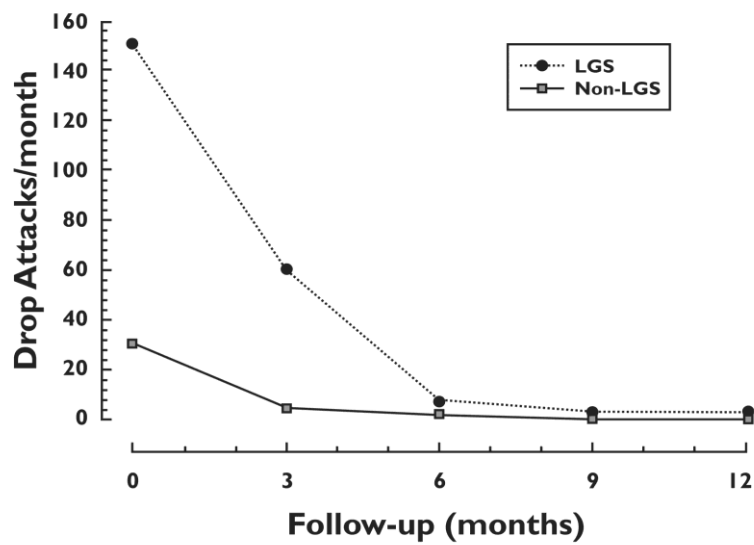
Três pacientes apresentaram *status epilepticus* durante o estudo; dois (pacientes 5 e 24) com epilepsia relacionada à hipóxia neonatal e um (paciente 8), com *status* secundário a

processo infeccioso de vias aéreas superiores. Todos tinham RM normal.

Os pacientes que não obtiveram melhora com a associação em uso ou que apresentaram *rash* ou intolerância ao tratamento foram encaminhados para calosotomia (3 pacientes).

4.8 PACIENTES COM SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Dentre as múltiplas síndromes epiléticas generalizadas ou multifocais, criptogênicas ou sintomáticas que se apresentam com DA, a SLG individualiza-se pela presença de critérios diagnósticos definidos (ARZIMANOGLU et al., 2009). Sete dos 32 pacientes preenchiam estes critérios. Conforme detalhado na Tabela 1, em 4 a etiologia era hipóxia neonatal, um apresentava uma MDC e os 2 restantes não tinham etiologia definida. A mediana mensal de DA neste grupo, no período basal, foi 120 (3-900), e nos 25 pacientes restantes, 30 (4-195), com $P = 0,19$. Doze meses após a instituição do esquema medicamentoso em estudo, a mediana mensal de DA nos pacientes com SLG reduziu-se para 3 (0-51) DA, e no grupo não Lennox-Gastaut foi 0 (0-90) DA. A alta magnitude significativa desta redução não estava relacionada à presença da síndrome ($P = 0,79$) (Figura 6).



LG	n=	7		7		7		7		7
median		120		83		10		3		3
nLG	n=	25		23		21		21		21
median		30		5		5		3		0
P		0.19		<0.01		0.46		0.96		0.79

Figura 6. Median frequency of drop attacks during the 12 months of the study in the 28 patients with without the Lennox-Gaustant syndrome

LG = Lennox-Gastaut; LGS = Lennox-Gastaut syndrome; nonLG = non-Lennox-Gaustat; nonLGS = non-Lennox-Gaustat syndrome.

Fonte: Machado et al.,2011

5 DISCUSSÃO

Dada a alta malignidade das crises epiléticas de queda súbita ao solo, os resultados obtidos neste estudo são expressivos e devem motivar estudos adicionais, com aprimoramentos metodológicos, visando confirmar ou refutar dados que, uma vez confirmados, podem ser de altíssima relevância em epileptologia. A discussão que se segue aborda 4 aspectos. Primeiramente, discutimos os nossos resultados à luz de outros estudos sobre o tratamento farmacológico de DA. Nesta parte, após uma visão geral, analisamos estes resultados de acordo com diferentes cenários sindrômicos. A seguir, abordamos as bases que nos levaram a selecionar o esquema fixo da associação entre ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico para tentar controlar as crises em quedas. Em terceiro lugar, discorremos sobre os efeitos colaterais observados neste e em outros estudos, visando ajustar aspectos de efetividade terapêutica. Por fim, salientamos a possível relevância dos resultados aqui obtidos em relação a outras estratégias de tratamento dietético ou cirúrgico, utilizados muitas vezes *in extremis* em pacientes com DA refratários.

5.1 RESULTADOS OBTIDOS, EM COMPARAÇÃO COM OUTROS ESTUDOS, SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE DROP ATTACKS

Observamos uma muito expressiva redução na frequência de DA comparando-se os mesmos pacientes antes e após a introdução da associação farmacológica em questão. Como um todo, a mediana de crises em queda reduziu-se de 50 para 2 ($P < 0,001$), um índice de 96%. Além do mais, 47% dos pacientes apresentaram remissão completa dos DA. Também podemos salientar os outros índices de melhora obtidos como altamente satisfatórios (84 e 72% para reduções acima de 50 e 75%, respectivamente).

Nosso grupo de pacientes pertence àqueles classificados como sendo portadores de uma epilepsia clinicamente refratária. Até 30% das crianças com epilepsia pertencem a este grupo. Com exceção do tratamento dos espasmos infantis com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou possivelmente vigabatrina, não há evidências que FAE alterem a história natural da epilepsia em crianças, e possivelmente em adultos (GO e SNEAD III, 2008). Nosso estudo mostra que a história natural da epilepsia neste tipo de crise epilética pode ser mudada.

Estudos abertos, não controlados, apresentam vieses próprios e trazem informações de um modo limitado, isto é, evidência classe IV (ENGEL JR et al., 2003). Especificamente, a possibilidade de melhora espontânea não é diretamente avaliada e, portanto, a melhora que encontramos poderia, teoricamente, estar relacionada à evolução natural da doença. Estas possibilidades relacionar-se-iam ao fenômeno de regressão à média e, portanto, poderiam diminuir a significância de nossos achados. Porém, embora esta possibilidade deva ser admitida, é improvável que ela explique a magnitude da diferença dos resultados antes e após a intervenção. Além do mais, todos os pacientes tinham DA por muito tempo antes do início do estudo (10,3 anos), apesar de tentativas prévias de tratamento. Portanto, é improvável que a melhora tenha sido espontânea e não relacionada a nossa intervenção.

Apesar de natureza subestimada pela falta de um forte poder de análise, nosso estudo é o primeiro que avalia a associação de lamotrigina, ácido valproico e um benzodiazepínico no controle de DA em epilepsia generalizada. Além do mais, seus resultados foram muito promissores. Consideramos muito importante na avaliação de resultados o tempo de seguimento de nosso estudo. Vinte e oito pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses. Estudos que avaliam diferentes formas de tratamento para pacientes com Lennox-Gastaut e DA tem seu tempo de seguimento extremamente curtos, como 84 dias (GLAUSER et al., 2008), 14 semanas (CONRY et al., 2009), 11 semanas (SACHDEO et al., 1999) e 16 semanas (MOTTE et al., 1997).

Existe uma carência de estudos sobre o tratamento farmacológico de DA, e os estudos disponíveis mostram resultados variáveis. Nenhum reporta a associação dos três fármacos estudados aqui.

Glauser et al. (2008) reportam sobre o efeito da adição de um FAE de introdução recente, o rufinamida, no controle de DA em um grupo de 138 pacientes com SLG. Neste ensaio clínico, randomizado, controlado contra placebo, houve uma diminuição de 42,5% na frequência de DA. Entretanto, apenas 4,1% dos 74 pacientes que receberam rufinamida ficaram totalmente livres de DA, comparados com 47% dos pacientes no nosso estudo. Uma possibilidade para esta discrepância é que nossos resultados, a partir de um ensaio clínico aberto, não controlado, não permitem excluir potenciais vieses de seleção dos pacientes e observação do efeito do tratamento. Entretanto, a robustez dos nossos achados e o acompanhamento sistemático dos pacientes sugere que os aspectos metodológicos não expliquem completamente esta diferença. Outra razão potencial é que Glauser et al. (2008) seguiram os pacientes por 4 meses, enquanto a nossa observação estendeu-se por 12 meses. É possível que a extensão do seguimento dos pacientes, com ajustes de doses, pudesse ter

levado a um grau mais significativo de controle dos DA. Por outro lado, a duração do seguimento também não parece ser muito relevante para as diferenças observadas, uma vez que, aos 3 meses de seguimento, 22% dos nossos pacientes já estavam livres de quedas com o esquema farmacológico utilizado.

O Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut (RITTER et al., 1993) estudou a eficácia do felbamato em 73 pacientes e observou uma diminuição de 44% nos DA comparado com 7% nos pacientes que receberam placebo durante a fase de manutenção. Neste estudo, os autores não relatam qual o percentual que ficou livre de *drop attacks*. Posteriormente, o felbamato foi relacionado à anemia aplásica (PELLOCK, 1999), sendo apenas raramente utilizado para tratamento em epilepsia. Em outro estudo para controle de DA em pacientes com Lennox-Gastaut, Sachdeo et al. (1999) acrescentaram topiramato ou placebo aos FAE em uso e obtiveram 14,8% de redução de DA em relação à frequência basal. Suas medidas de eficácia secundárias mostraram que 11% dos pacientes ficaram livres de DA, 17% tiveram uma redução maior de 75 e 28% obtiveram uma redução da frequência entre 50 e 75% com relação ao período basal.

O clobazam foi avaliado por 14 semanas como terapia aditiva a outros FAE em pacientes com SLG por Conry et al. (2009). Com doses de 0,25 mg/kg/d, 6, 25 e 38% dos pacientes apresentaram, respectivamente, uma redução completa, maior que 75% e maior do que 50% de DA. Com doses bem mais elevadas, de 1 mg/kg/d, os números foram, respectivamente, 22, 67 e 83%. Se compararmos um período aproximado de tempo (12 semanas) em nosso estudo, os números foram de 22, 47 e 72%. Para o tempo total de seguimento de nossos 28 pacientes (12 meses), nossos resultados foram 47% (100%), 72% (> 75%) e 84% (50-75%), respectivamente. Uma questão significativa é se os resultados com a adição de clobazam manter-se-iam ou não por um tempo mais prolongado. Além disto, os autores não reportam quais FAE estavam em uso antes da introdução do clobazam, e assim não se pode excluir que ao menos alguns pacientes já estivessem utilizando a combinação de ácido valproico e lamotrigina quando o clobazam foi adicionado. Os percentuais de descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos foram 12,5% e 16,6%, para doses baixa e alta, respectivamente. Em nosso estudo, o índice de descontinuação por efeitos adversos foi de 9%. Por fim, embora os autores não tenham observado diferenças significativas quanto aos efeitos adversos do clobazam com as doses-alvo de 0,25 mg/kg/d e 1,0 mg/kg/d, é possível que as doses mais eficazes, de 1,0 mg/kg/d, não fossem toleradas por um tempo mais longo.

Em uma abordagem farmacológica semelhante a utilizada por nós, Thomé-Souza et al.

(2003) estudaram a eficácia da combinação entre ácido valproico e lamotrigina em 28 pacientes com crises epilépticas refratárias. Oito destes pacientes são descritos como tendo (ou podendo ter) crises de queda ao solo (DA, crises tônicas ou crises mioclônico-astáticas). O percentual de melhora ($> 50\%$) somente foi avaliado separando-se os pacientes em portadores de epilepsia generalizada e focal. Os efeitos adversos mais encontrados foram tremor (21,4%), *rash* (7%), incontinência urinária e ataxia (1%). Quatro pacientes tiveram o tratamento descontinuado: dois com *rash*, um por perda de eficácia da associação e outro com *status epilepticus*. Os efeitos colaterais mais observados em nosso estudo foram intolerância gástrica, tremor e queda de cabelos, o que em algumas vezes nos obrigou a diminuir a velocidade de aumento das doses. Quatro pacientes foram excluídos, todos no primeiro trimestre de tratamento: 3 por *rash*, sendo que um apresentou SJS, com posterior recuperação completa, e um paciente não compareceu às reconsultas.

Motte et al. (1997) mostraram uma redução de pelo menos 50% na frequência de DA em 33% dos pacientes com lamotrigina em portadores de Lennox-Gastaut. Faught (1999) observou controle de DA em 4 pacientes usando lamotrigina. Bisulli et al. (2001) conduziram um ensaio clínico onde lamotrigina foi acrescentada a outras drogas que estavam sendo usadas em pacientes com DA e epilepsia parcial. Houve um controle em mais de 50% das crises em queda nos pacientes com a associação de lamotrigina aos FAE em uso, com um número maior de pacientes usando a associação valproato e lamotrigina.

No quadro seguinte (Quadro 1), podemos comparar os resultados de diferentes trabalhos no controle de DA epilépticos com os resultados por nós encontrados.

Quadro 1 Studies with emphasis on the pharmacological control of epileptic drop attacks

Study	Follow-up weeks	Patients (n)	Age (years)	Study design	Mean reduction in DA	Complete cessation of DA
Efficacy of Felbamate in Childhood Epileptic Encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome) Felbamate study group, 1993	14	73	4-36	Add-on double-blind placebo-controlled trial	44% x 7% Felbamate x placebo	Data not given
Lamotrigine for generalized seizures associated with the LGS Motte et al, 1997	20	169	3-25	Add-on double-blind placebo-controlled trial	34% x 9% Lamotrigine x placebo	Data not given
A double-blind, randomized trial of topiramate in LGS Sachdeo et al, 1999	15	98	2-29	Add-on double-blind placebo-controlled trial	15% x 5% Topiramate x placebo	11% x 0%
Rufinamide for generalized seizures associated with LGS Glauser et al, 2008	16	138	4-36	Add-on double-blind placebo-controlled trial	42.5% x 1.4% Rufinamide x placebo	4% x 3%
Clobazam in the treatment of LGS Conry et al, 2009	14	68	2-26	Add-on double-blind multicenter	Data not given	6% x 22% (low x high clobazam doses)
Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine: a "proof of concept", open label study (Machado et al, 2011)	96	28	5-44	Prospective fixed association	96% Fixed association	47% Fixed association

DA = drop attacks; LGS = Lennox-Gastaut Syndrome

5.2 RESULTADOS DE ACORDO COM DIFERENTES CENÁRIOS SINDRÔMICOS

Arzimanoglou et al. (2009), em sua revisão sobre SLG, referem um controle acima de 50% em 55% dos pacientes com DA tratados com ácido valproico. Sete dos nossos 28 pacientes finais apresentavam critérios para SLG. Os resultados neste subgrupo não diferiram daqueles observados nos restantes 21 pacientes com DA associados a outras síndromes epiléticas. O grupo com Lennox-Gastaut tinha uma mediana basal de DA de 120 e, pós-tratamento, 3. O grupo de pacientes não-Lennox-Gastaut tinha estes valores de 30 e 0, sem significância estatística.

As MDC podem se manifestar através de crises reflexas caracterizadas por DA (PALMINI et al., 2005). Aproximadamente 76% destes pacientes com MDC são portadores

de epilepsia fármaco-resistente (SEMAH et al., 1998), tendo indicação para cirurgia precoce.

Kuzniecky et al. (1994) descrevem a presença de DA em pacientes com síndrome perisilviana bilateral congênita, e Palmini et al. (1991a) e Barkovich e Kuzniecky (2000) os relacionam à síndrome do duplo córtex. Em nossa série de pacientes, dois (pacientes 11 e 29) apresentavam duplo córtex à ressonância magnética, subtipo difuso (envolvimento substancial de três ou mais lobos) (D'AGOSTINO et al., 2002). O primeiro apresentou melhora discreta em seu controle de crises (< 25%). Neste, houve intolerância gástrica a doses maiores de ácido valproico, não sendo possível uma dose maior que 30 mg/kg/d. O outro paciente obteve um índice de melhora de 100% de seus DA.

Polimicrogiria multilobar também é descrita como uma etiologia para DA (GUERRINI et al., 1998). Dois pacientes (pacientes 18 e 22) em nossa série apresentavam esta malformação, uma sendo polimicrogiria perisilviana bilateral. Um paciente obteve 100% de melhora. O outro obteve um índice de melhora inicial de 50-75%, mas foi encaminhado para calosotomia devido à acentuada piora de suas crises.

Dois pacientes com o complexo esclerose tuberosa apresentaram índices diferentes de melhora; um, 100% de controle de seus DA. Este paciente já havia previamente sido submetido à lobectomia frontal para controle de crises, mas sem sucesso terapêutico. Outro (paciente 10) obteve 90% de melhora, apesar de não ter feito uso de vigabatrina em função de diagnóstico recente e inclusão no estudo.

Um paciente teve o diagnóstico de leucemia como provável causa de sua epilepsia, tendo iniciado seus DA 2 anos após a doença. Não apresentava outros tipos de crises epiléticas. A melhora de suas crises ocorreu somente após quase um ano de tratamento, com um índice de melhora de 50%. Como este paciente apresentava intolerância gástrica ao valproato, não foi possível utilizar doses acima de 50 mg/kg/d. Fasano e Bergen (2009) e Radhakrishnan et al. (2008) propõem que o mecanismo desencadeador da intratabilidade da epilepsia seria a neurotoxicidade resultante da exposição ao metotrexato intratecal e irradiação craniana.

Quatro pacientes tiveram RM com atrofia cerebral, cortical ou cerebelar. Os 2 pacientes com atrofia cerebelar foram classificados como criptogênicos, ambos com controle total de seus DA com o tratamento instituído. Os pacientes com atrofia cortical, por sua vez, tinham suas epilepsias secundárias a processos inflamatórios e infecciosos do sistema nervoso central (SNC). Nenhum obteve controle completo de suas quedas.

5.3 BASES PARA A SELEÇÃO DO ESQUEMA FIXO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO VALPROICO, LAMOTRIGINA E UM BENZODIAZEPÍNICO NO CONTROLE DOS DROP ATTACKS

Há vários estudos que relatam as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre lamotrigina e ácido valproico (BRODIE e YUEN, 1997; THOMÉ-SOUZA et al., 2004; PANAYIOTOPOULOS et al., 1993; PISANI et al., 1992; PISANI et al., 1993), sugerindo que esta associação pode ser efetiva no tratamento de adultos e crianças com epilepsia refratária. O ácido valproico inibe a glicuronidação da lamotrigina com uma subsequente redução de sua depuração e aumento de sua concentração sérica, independentemente da dose (YUEN et al., 1992; MORRIS et al., 2000). Estes fármacos, quando associados, parecem ter um efeito sinérgico resultante da combinação de mecanismos complementares de ação. O ácido valproico age inibindo os canais de sódio voltagem-dependentes, bloqueia os canais de cálcio e aumenta o tônus gabaérgico. Já a lamotrigina inibe os canais de sódio voltagem-dependentes, estabilizando a membrana neuronal e prolongando a despolarização, levando assim a uma diminuição na liberação de glutamato.

Há evidências de uma interação farmacodinâmica sinérgica entre estes dois fármacos (CONRY, 2004). Pisani et al. (1999) relataram melhora no controle de crises quando as duas drogas eram usadas concomitantemente, enquanto outros (MOELLER et al., 2009) sugerem que a combinação de lamotrigina e ácido valproico deve ser considerada em pacientes com crises refratárias, independentemente do tipo de epilepsia. Além disto, Schuele e Lüders (2008) referem que, se os tratamentos não alcançam suficiente controle das crises ou são não toleráveis, benzodiazepínicos também seriam uma opção recomendada. Perucca (2001) refere que os benzodiazepínicos podem ter um papel importante no tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas, principalmente se forem adicionados ao ácido valproico. Com base nestes estudos e na experiência observada no ambulatório de epilepsias de difícil controle de nosso Serviço, decidimos, então, levar a cabo o presente estudo com a tripla associação entre ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico.

5.4 EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS NESTE E EM OUTROS ESTUDOS, VISANDO AJUSTAR ASPECTOS DE EFETIVIDADE TERAPÊUTICA

Sabe-se que os principais FAE estão associados a importantes efeitos adversos na esfera cognitiva, a saber, vigilância e atenção, agilidade psicomotora e memória (ALDENKAMP, 2001). Hessen et al. (2006) mostraram que a descontinuação de FAE melhora significativamente a performance em testes que requerem processamento cognitivo complexo. Apesar destes trabalhos terem avaliado pacientes sem alterações de desenvolvimento neuropsicomotor, podemos inferir que os FAE também causam uma lentificação processual em pacientes com retardo mental, mesmo que em graus leves e moderados. A nossa amostra era composta quase que exclusivamente por pacientes com determinado grau de retardo mental, avaliados por testes neuropsicológicos. O uso de diversas medicações em altas doses para o controle dos DA contribuiria de maneira negativa para a qualidade de vida destes pacientes. A lamotrigina, por sua vez, foi referenciada pelos cuidadores como a medicação que contribuiu para uma melhora cognitiva. Allain et al. (2007), em um estudo observacional, demonstraram que a lamotrigina, usada no tratamento para epilepsia, estava associada a uma significativa melhora na qualidade de vida, indiferente do regime terapêutico usado (isolada ou em associação). Em futuros trabalhos similares, testes neuropsicológicos deveriam ser realizados antes, durante a fase de escalonamento das drogas e no final do estudo, tentando correlacionar seus níveis séricos e funções separadas de cada medicação na esfera cognitiva.

5.5 RESULTADOS EM RELAÇÃO A OUTRAS ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DIETÉTICO OU CIRÚRGICO, UTILIZADOS MUITAS VEZES IN EXTREMIS EM PACIENTES COM DROP ATTACKS REFRAATÁRIOS.

Freqüentemente, pacientes com DA refratários aos FAE são encaminhados para calosotomia. Seu princípio neurofisiológico está embasado na interrupção da sincronia bilateral das descargas epileptiformes (CENDES et al., 1993). Estudos mostram que mais de 65% dos pacientes submetidos a este procedimento apresentam uma importante diminuição ou completa eliminação dos DA (SASS et al., 1988). Mas estes são estudos com um

seguimento curto. Porém, uma observação a longo prazo evidencia que somente 35% dos pacientes mantem um controle adequado de suas crises (TÉLLEZ-ZENTENO et al., 2005). Já Sunaga et al. publicaram, em 2009, um estudo de seguimento comparando os resultados de controle de crises após calosotomia total e parcial e observaram um controle de 82 e 54%, respectivamente, após 6 anos de cirurgia.

Outra alternativa terapêutica descrita para controle de DA em pacientes com epilepsia generalizada é a estimulação vagal. Em média, tem sido descritas taxas de controle de 50% de redução de crises em até 30-40% dos pacientes (SCHUELE e LÜDERS, 2008). Rychlicki et al. (2006) obtiveram taxas de 38 e 53% no controle de DA em um e dois anos, respectivamente, após colocação do estimulador vagal. É um método não disponível em nosso Serviço e com taxas de melhora similares à calosotomia.

A dieta cetogênica é um outro método terapêutico alternativo que tem um índice de melhora de crises em torno de 50% (SHORVON, 2007). Mas seu índice de rejeição é grande devido a sua não palatabilidade. Vinning (2009) revisa outras dietas para controle de DA, como dieta com TCM, dieta de Atkins modificada e dieta com baixo índice glicêmico.

Neste estudo, não avaliamos o grau de controle do esquema medicamentoso proposto em relação a outras crises epilêpticas apresentadas por nossos pacientes. Foi orientado aos cuidadores que restringissem suas anotações nos diários de crises somente aos DA. Sabe-se que os pacientes com epilepsias generalizadas ou multifocais normalmente apresentam uma alta frequência de crises tônico-clônicas, tônicas, mioclônicas e/ou ausências, e o registro de todas estas crises poderia ser uma tarefa difícil e levar a registros menos confiáveis de DA.

Estudos abertos, não controlados, tem vieses inerentes e fornecem informações de um modo limitado, isto é, evidência classe IV (ENGEL JR et al., 2003). A possibilidade de melhora espontânea não é diretamente avaliada e, portanto, a melhora observada neste estudo poderia, teoricamente, ser relacionada ao curso natural da doença ou fenômeno de regressão à média, diminuindo, portanto, a significância de nossos achados. Porém, embora esta possibilidade deva ser considerada, é improvável que ela explique a magnitude da diferença dos resultados antes e após a intervenção. Além do mais, todos pacientes sofriram de DA por muito tempo antes de entrarem no estudo, apesar de tentativas de controle das crises com vários FAE. Portanto, é improvável que eles pudessem melhorar espontaneamente e sua melhora não estar relacionada à intervenção por nós testada.

6 CONCLUSÕES

Considerando a amostra avaliada neste trabalho e os resultados obtidos, é possível concluir:

1) A associação medicamentosa composta por ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam) é efetiva no controle de DA em pacientes portadores de epilepsia generalizada ou multifocal.

2) Todos os pacientes eram intelectualmente deficientes e não houve uma correlação significativa entre o QI médio e resposta ao tratamento.

3) A idade de início e duração da epilepsia não se correlacionaram com a resposta ao tratamento.

4) A frequência de DA e o tempo decorrido desde seu início não se correlacionaram positivamente com o tratamento.

5) A etiologia da epilepsia não se correlacionou significativamente com a resposta ao tratamento.

6) A história familiar de epilepsia não apresentou correlação significativa com a resposta ao tratamento.

7) O exame neurológico, assim como exames de imagem e padrões eletroencefalográficos, não mostraram correlações significativas com o tratamento.

8) As alterações eletroencefalográficas presentes no início do tratamento tiveram importante redução com o tratamento instituído.

9) Os efeitos colaterais existentes não diminuíram a efetividade da associação.

10) Não houve diferença nos resultados entre os grupos com e sem Lennox-Gastaut.

7 PERSPECTIVAS

Com este trabalho, conseguimos mostrar que a associação de ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam) pode ser útil no controle de crises em queda (DA) em pacientes com epilepsia generalizada ou multifocal (fig.7). Apesar de haver estudos com outras medicações mostrando também um controle deste tipo de crise, seus resultados são inferiores aos nossos e o alto custo destas medicações coloca o nosso trabalho como uma importante opção de tratamento em países onde as condições econômicas não permitem o uso de medicações mais recentemente desenvolvidas. O índice de efeitos adversos que observamos está dentro dos padrões encontrados na literatura, autorizando assim o uso da associação.

Outros estudos, com um design diferente, com um número maior de pacientes, com um controle associado de outros tipos de crises também presentes nos portadores de DA, deveriam ser realizados para corroborar nossos resultados, assim como estudos com os mesmos fármacos em pacientes com DA em epilepsia parcial.



Figura 7. Paciente com melhora de qualidade de vida pós-tratamento (com autorização da mãe)

8 REFERÊNCIAS

Aicardi J, Shorvon SD. Intractable Epilepsy. In: Engel Jr J, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 325-1331.

Aldenkamp AP. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BF, editors. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. New York: Demos, 2001a. p. 629-35.

Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia*. 2001b;42 Suppl 1:46-9.

Allain H, Schück S, Nachit-Ouinekh F, Plouin P, Brunon AM, Boulliat J, et al. Improvement in quality of life after initiation of lamotrigine therapy in patients with epilepsy in a naturalistic treatment setting. *Seizure*. 2007;16:173-84.

Anan M, Kamida T, Abe E, Kubo T, Abe T, Hikawa T, et al. A hemispherotomy for intractable startle epilepsy characterized by infantile hemiplegia and drop attacks. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1652-5.

Andermann F, Tenenbaum S. Negative motor phenomena in generalized epilepsies: a study of atonic seizures. In: Fahn S, Hallett M, Lüders H, Marsden CD, editors. *Advances in Neurology. Negative Motor Phenomena*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995. p. 9-28.

Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009;8:82-93.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Gray matter heterotopia. *Neurology*. 2000;55:1603-8.

Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey, 2005. p. 125-48.

Bisulli F, Baruzzi A, Rosati A, Riva R, Avoni P, Cerullo A, et al. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG. *Epileptic Disord.* 2001;3:151-6.

Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 2:7-15.

Botez MI, Ethier R, Léveillé J, Botez-Marquard T. A syndrome of early recognition of occult hydrocephalus and cerebral atrophy. *Q J Med.* 1977;46:365-80.

Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res.* 1997;26:423-32.

Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005;181:36-9.

Brodie MJ. Lamotrigine - an update. *Can J Neurol Sci.* 1996;23:6-9.

Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* 2002;43 Suppl. 3:27-32.

Cendes F, Ragazzo P, Costa V, Martins LF. Corpus callosotomy in treatment of medically resistant epilepsy: preliminary results in a pediatric population. *Epilepsia.* 1993;34:910-7.

Chabolla DR. Characteristics of the epilepsies. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:981-90.

Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients. A multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia.* 1992;33:45-51.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of

Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.

Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, Ritter FJ. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2009;50:1158-66.

Conry JA. Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 5:12-0.

Costa da Costa J, Palmini A. Epilepsias refratárias em adultos. In: Costa da Costa J, Palmini A, Yacubian EM, Cavalheiro EA, editors. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. São Paulo: Editorial Lemos, 1998. p. 817-29.

Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, Câmara RB, Seda L, Baldauf CM, et al. Extended, one-stage callosal section for treatment of refractory secondarily generalized epilepsy in patients with Lennox-Gastaut and Lennox-like syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:371-4.

D'Agostino MD, Bernasconi A, Das S, Bastos A, Valerio RM, Palmini A, et al. Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*. 2002;125:2507-22.

Dinnerstein E, Jobst BC, Williamson PD. Lamotrigine Intoxication Provoking Status Epilepticus in an Adult With Localization-Related Epilepsy. *Arch Neurol*. 2007;64:1344-6.

Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37:379-85.

(Sem autor). Drop Attacks. *British Medical Today*. 1968;38-9.

Durón RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT,

Ramos-Ramírez R, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:34-47.

Engel Jr J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*. 2003;25;60:538-47.

Engel Jr J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.

Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:652-8.

Fasano RE, Bergen DC. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*. 2009;18:298-302.

Faught E. Lamotrigine for startle-induced seizures. *Seizure*. 1999;8:361-3.

Fernandes JG, Sander JWAS. Epidemiologia da Epilepsia. In: Da Costa J, Palmira A, Yacubian EM, Cavalheiro EA, editors. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. São Paulo: Lemos, 1998. p. 5-30.

Fernandes JG, Schmidt MI, Tozzi S, Sander JWAS. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia*. 1992;33:132.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46:470-2.

Freitag CM, May TW, Pfafflin M, König S, Rating D. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001;42:979-85.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1261-73.

Gambardella A, Reutens DC, Andermann F, Cendes F, Gloor P, Dubeau F, et al. Late-onset drop attacks in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1994;44:1074.

Gastaut H, Broughton R. *Epileptic seizures*. Springfield: Charles C Thomas, 1972.

Gastaut H, Naquet R, Poire R, Tassinari CA. Treatment of status epilepticus with diazepam (valium). *Epilepsie*. 1965;13:167-82.

Geier S, Bancaud J, Talairach J, Bonis A, Szikla G, Enjelvin M. The seizures of frontal lobe epilepsy. A study of clinical manifestations. *Neurology*. 1977; 27:951-8.

Genton P, Gelisse P, Crespel A. Lack of Efficacy and Potential Aggravaion of Myoclonus with Lamotrigine in Unvericht-Lundborg Disease. *Epilepsia*. 2006;47:2083-5.

Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008;70:1950-8.

Go C, Snead III OC. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus* 2008;25:E2.

Guerreiro CA, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Editorial Lemos, 2000. p. 1-10.

Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology*. 1998;51:504-12.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34:453-68.

Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy-frequency, causes and consequences*. New York: Demos Medical Publishing, 1990. p. 1-51.

Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia*. 2006;47:2038-45.

Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel J, da Silva FL, Luders H. *Generalized seizures: from clinical phenomenology underlying systems and networks*. Mountrouge: John Libbey, 2006.

Holmes GL, Zhao Q. Choosing the correct antiepileptic drugs: from animal studies to the clinic. *Pediatr Neurol*. 2008;38:151-62.

Hunt JR. On the occurrence of static seizures in epilepsy. *J Nerv Ment Dis*. 1922;56:351-6.

Kelly R. Colloid cysts of the third ventricle: analyses of twenty-nine cases. *Brain*. 1951;74: 23-65.

Khan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, 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;51:1069-77.

Koenig SA, Buesing D, Longin E, Oehring R, Häussermann P, Kluger G, et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006;47:2027-31.

Koepp MJ, Duncan JS. *Epilepsy*. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:467-74.

Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. CBPS Multicenter Collaborative Study. *Neurology*. 1994;44:379-85.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342:314-9.

Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL. Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:1565-70.

Li LM, Fernandes PT, Noronha AL, Marques LH, Borges MA, Cendes F, et al. Projeto demonstrativo em epilepsia no Brasil: avaliação da situação. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65 Suppl 1:5-13.

Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62:375-81.

Manreza MLG. Lamotrigina. Uma nova opção para o tratamento das crises generalizadas. In: Yacubian EMT, editor. *Tratamento Medicamentoso das Epilepsias*. São Paulo: Editorial Lemos, 2004. p. 151-9.

Marino Jr. R, Cuckiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1986;44:243-54.

McKee JR, Sunder TR, Vuong A, Hammer AE. Adjunctive lamotrigine for refractory epilepsy in adolescents with mental retardation. *J Child Neurol*. 2006;21:372-9.

Mínguez-Castellanos A, Sánchez-Alvarez JC, Altuzarra A, Serrano-Castro PJ, Hernández-Ramos FJ, Gómez-Camello A, et al. Callosotomy in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Rev Neurol*. 1996;24:539-48.

Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:475-9.

Montenegro MA, Arif H, Nahm EA, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Efficacy of clobazam as add-on therapy for refractory epilepsy: experience at a US epilepsy Center. *Clin Neuropharmacol* 2008 Nov-Dec;31(6):333-8.

Morris RG, Black AB, Lam E, Westley IS. Clinical study of lamotrigine and valproic acid in patients with epilepsy: using a drug interaction to advantage? *Ther Drug Monit*. 2000;22:656-60.

Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;337:1807-12.

Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia*. 2006;47:115-22.

Niedermeyer E. *The Epilpsies: Diagnosis and Management*. Baltimore: Urban & Scharzenberg, 1990.

Nolte R, Wolff M, Krageloh-Mann I. The atonic(astatic) drop attacks and their differential diagnosis. In: Niedermeyer E, Degan R, editors. *The Lennox-Gastaut syndrome*. New York: Alan R Liss, 1988. p. 95-108.

Oguni H, Uehara T, Imai K, Osawa M. Atonic epileptic drop attacks associated with generalized spike-and-slow wave complexes: video-polygraphic study in two patients. *Epilepsia*. 1997;38:813-8.

Palmini A, Andermann F, Aicardi J, Dulac O, Chaves F, Ponsot G, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology*. 1991a;41:1656-62.

Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991b;30:741-9.

Palmini A, Chandler C, Andermann F, Costa Da Costa J, Paglioli-Neto E, Polkey C, et al. Resection of the lesion in patients with hypothalamic hamartomas and catastrophic epilepsy. *Neurology*. 2002;58:1338-47.

Palmini A, Halasz P, Scheffer IE, Takahashi Y, Jimenez AP, Dubeau F, et al. Reflex seizures in patients with malformations of cortical development and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1224-34.

Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet*. 1993;341:445.

Pazzaglia P, D'Alessandro R, Ambrosetto G, Lugaresi E. Drop attacks: an ominous change in the evolution of partial epilepsy. *Neurology*. 1985;35:1725-30.

Pellock JM. Felbamate. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 5:S57-62.

Penfield W, Jasper HH, editors. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little Brown, 1954.

Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:31-5.

Pisani F, Di Perri R, Perucca E, Richens A. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet*. 1993;341:1224.

Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40:1141-6.

Pisani F, Russo M, Trio R, Artesi C, Fazio A, Oteri G, et al. Efficacia dell'associazione lamotrigina-valproato di sodio nelle crisi epilettiche parziali resistenti. *Q Acta Neurol*. 1992;58:71-3.

Radhakrishnan A, Sithinamsuwan P, Harvey AS, Flanagan D, Fitt G, Berlangieri S, et

al. Multifocal epilepsy: the role of palliative resection – intractable frontal and occipital lobe epilepsy secondary to radiotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Epileptic Disord.* 2008;10:362-70.

Ritter FJ, Leppik IE, Dreifuss FE, Rak I, Santilli N, Homzie R, Dodson E, Glauser T, Sackellares C, Olson L, Garafolo EA, Shields WD, French J, Sperling M, Kramer LD, Kamin M, Rosenberg A, Shumaker R, Perhach JL, Dix R. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328:29-33.

Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure.* 2006;15:483-90.

Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology.* 1999;52:1882-7.

Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1993;34:1007-16.

Sass KJ, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RA, Williamson PD, Mattson RH. Corpus callosotomy for epilepsy. II. Neurologic and neuropsychological outcome. *Neurology.* 1988;38:24-8.

Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* 2008;7:514-24.

Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998;52:1256-62.

Sheldon JH. Problems of an ageing population. *Br Med J.* 1960;23:1223-6.

Sherard ES Jr, Steiman GS, Couri D. Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: results of the first 100 patients in a 6-month trial. *Neurology*. 1980;30:31-5.

Shorvon S. *Status Epilepticus: It's Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Great Britain: Cambridge University Press, 1994.

Shorvon S. The treatment of chronic epilepsy: a review of recent studies of clinical efficacy and side effects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:159-63.

Siegel JM, Nienhuis R, Fahringer HM, Paul R, Shiromani P, Dement WC, et al. Neuronal activity in narcolepsy: identification on cataplexy-related cells in the medial medulla. *Science*. 1991;252:1315-8.

Silva MCA, Weber MB, Bergamini C, Petry V, Freire LO. Necrólise epidérmica tóxica induzida por lamotrigina. *Revista da AMRIGS*. 2006;50:327-30.

Spencer SS, Spencer DD, Sass K, Westerveld M, Katz A, Mattson R. Anterior, total, and two-stage corpus callosum section: differential and incremental seizure responses. *Epilepsia*. 1993;34:561-7.

Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizure*. 2009;18:124-8.

Tassinari CA, Michelucci R, Shigematsu H, Seino M. Atonic and falling seizures. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 605-16.

Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128:1188-98.

Téllez-Zenteno JF, Wiebe S, López-Méndez Y. Epilepsia extratemporal. Aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol*. 2010;51:85-94.

Thijs RD, Bloem BR, van Dijk JG. Falls, faints, fits and funny turns. *J Neurol*.

2009;256:155-67.

Thomé-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. Lamotrigine and valproate: efficacy of co-administration in a pediatric population. *Pediatr Neurol*. 2003;28:360-4.

Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1780-7.

Tinuper P, Cerullo A, Marini C, Avoni P, Rosati A, Riva R, et al. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:231-7.

Velasco M, Velasco F, Alcalá H, Dávila G, Díaz-de-León AE. Epileptiform EEG activity of the centromedian thalamic nuclei in children with intractable generalized seizures of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1991;32:310-21.

Vining EP. Tonic and atonic seizures: medical therapy and ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl.8:21-4.

Wechsler D. Escala de inteligência Wechsler para adultos. 3rd ed. WAISS-III. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

Wechsler D. Escala de inteligência Wechsler para crianças. 3rd ed. WISC-III. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

Wilner A, Keezer MR, Andermann F. The effective and ethical use of voluntary induction of psychogenic drop attacks in a patient with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;17:569-70.

Yacubian EMT. Epilepsias refratárias em adultos. In: Da Costa J, Palmimi A, Yacubian EM, Cavalheiro EA, editors. *Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias*. São Paulo: Editorial Lemos, 1998. p. 807-16.

Yacubian EMT. Valproato. O amplo espectro de um solvente. In: Yacubian EMT,

editor. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias. São Paulo: Editorial Lemos, 2004. p. 97-113.

Yenermen MH, Bowerman CI, Haymaker W. Colloid cysts of the third ventricle: a clinical study of 54 cases in the light of previous publications. *Acta Neuroveg (Wien)*. 1958;17:211-77.

Yoshiko H, Oguni H, Osawa M. Epileptic negative drop attacks in atypical benign partial epilepsy: a neurophysiological study. *Epileptic Disord*. 2009;11:37-41.

You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev*. 2008;30:195-9.

Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33:511-3.

9 ANEXO I

1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Tratamento de Crises Epilépticas de Queda Súbita (Drop Attacks) com a Associação de Ácido Valproico, Lamotrigina e um Benzodiazepínico

Você, que está freqüentando o ambulatório de Epilepsias Graves no Hospital São Lucas da PUCRS com o objetivo de obter o melhor tratamento possível para o controle de suas crises epilépticas, particularmente as crises de queda ao solo, está sendo convidado a participar deste projeto de pesquisa, que tem como objetivo verificar a efetividade de um tratamento composto pela associação de 03 medicações antiepilépticas, ácido valproico, lamotrigina e um benzodiazepínico (clobazam, clonazepam ou nitrazepam), no controle destas crises. Inicialmente, haverá avaliações clínico-laboratorial, eletroencefalográfica e de neuroimagem (Ressonância Magnética). As medicações até agora utilizadas serão parcial ou totalmente substituídas pelas drogas do estudo, progressivamente. Será feito um acompanhamento trimestral para avaliação do tratamento.

As medicações em uso pelos pacientes que freqüentam este Ambulatório são rotineiramente obtidas pelos mesmos junto ao Sistema Único de Saúde (SUS). Como o estudo visa testar uma combinação específica de medicamentos já tradicionalmente utilizados em outras combinações, o fornecimento dos mesmos seguirá o mesmo processo, e sempre que necessário, também serão fornecidos pelos pesquisadores.

Todos os recursos necessários para a realização da pesquisa serão oriundos do SUS, haja visto que todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Epilepsias Graves do Hospital São Lucas da PUCRS tem o custo de seus atendimentos e exames cobertos pelo mesmo.

Estas medicações podem apresentar os seguintes efeitos colaterais: ganho de peso, queda de cabelos, intolerância gástrica e *rash*. Caso ocorram, as medicações terão suas doses reajustadas ou serão suspensas. Mulheres em idade fértil deverão estar fazendo uso de método contraceptivo e ácido fólico, e caso ocorra uma gravidez durante o estudo, a gestante será assistida integralmente pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia deste Hospital.

Caso não haja um controle adequado com a associação proposta, poderemos encaminhar o paciente para ser submetido à neurocirurgia (calosotomia). Havendo dúvidas, as mesmas serão esclarecidas a qualquer momento. Se não houver mais concordância na

continuação da pesquisa, a mesma poderá ser abandonada a qualquer momento, sem que haja prejuízo ao paciente.

Eu,, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Em qualquer momento poderei solicitar novas informações.

O Dr. Vitor Hugo Machado certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e o meu tratamento não será modificado em razão de seus resultados. Terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Caso tiver novas perguntas, posso chamar o Dr. Vitor Hugo Machado no telefone 51 3751-3991 ou e-mail: vmachado@viavale.com.br e Dr. André Palmmini no telefone 51 32228167. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso contatar Dr. Jaderson Costa da Costa, chefe do Serviço de Neurologia deste Hospital. Todo custo do tratamento terá assistência pelo SUS ou pesquisadores, quando necessário. O ressarcimento de despesas extras ou possível indenização serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Este termo tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (Fone: 33203345). Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento, sendo que foi-me informado também que outra cópia do mesmo será arquivada pelo pesquisador.

_____	_____	_____
Nome do paciente ou responsável	assinatura	data

_____	_____	_____
Nome do pesquisador	assinatura	data

Este formulário foi lido para _____ por Vitor Hugo Machado enquanto eu estava presente

_____	_____	_____
Assinatura testemunha	nome	data

10 ANEXO II

2. Modelos de Diários de Crises

	• 29	• 30	• MAIO 01	• 02	✓ 03
	U	U	U	U	U
	06	07	08	09	10 8:00h • 16:00h •
	U	U	U	U	
• •	13	14	15	16 19:00h •	17 22:00h •
	U	U	U		
• •	20	21	22	23 19:00h •	24
	U	U	U		U
	27	28	29	30	31
	U	U	U	U	U

NICOLE CRISTINA DA CRUZ
 CONTROLE DAS CRISES JANEIRO 2009

DATA	INTENSIDADE			TOTAL
	LEVE	MÉDIA	INTENSA	
1	-/-	XX	XXXX	6
2	-/-	XXX	XXX	6
3	-/-	XXX	XXX	6
4	-/-	XXX	XXXX	7
5	-/-	XXX	XXXX	7
6	-/-	XX	XXXX	6
7	-/-	XXX	XXX	6
8	-/-	XXX	XXXXX	8
9	-/-	XX	XX	4
10	-/-	XX	XXX	5
11	-/-	XX	XXX	5
12	-/-	XX	XXX	5
13	-/-	XXX	XXX	6
14	-/-	XXX	XXX	8
15	-/-	XXX	XXX	6
16	-/-	XXX	XXX	6
17	-/-	XXX	XXX	6
18	-/-	XXX	XXX	6
19	-/-	XXX	XX	5
20	-/-	XX	XXX	5
21	-/-	XX	XXX	6
22	-/-	XXX	XXX	6
23	-/-	XXX	XXX	7
24	-/-	XX	XXX	5
25	-/-	XXX	XXXX	7
26	-/-	XX	XXX	5
27	-/-	XX	XXX	6
28	-/-	XXX	XXX	7
29	-/-	XX	XXX	5
30	-/-	XXX	XXX	6
31	-/-	XX	XXX	6

Total 188

11 ANEXO III

On 29/12/10 19:08, "epilepsia@epilepsia.com" <epilepsia@epilepsia.com> wrote:

>Dear Dr. Palmiini:

>This is a computer generated message.

>Thank you very much for submitting your manuscript to Epilepsia. Your manuscript entitled, Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine: a proof of concept¹, open label study has been successfully uploaded to Manuscript Central.

>IF YOU HAVE NOT ALREADY FAXED, EMAILED, OR UPLOADED A SIGNED COPYRIGHT FORM, PLEASE EITHER FAX OR EMAIL ONE TO THE EDITORIAL OFFICE NOW. A BLANK FORM IS ATTACHED.

>Please make note of your manuscript number: EPI-00944-2010. We will direct all future communications to you, the corresponding author, via e-mail.

>We attempt to complete the review process as fast as possible, and Epilepsia is making strenuous efforts to ensure as short a turn-around time as is compatible with a high quality peer review process. Manuscript processing is entirely dependent on the timeliness of our reviewer feedback. It typically takes one week to assign reviewers and another 2-3 weeks to obtain reviews. If a reviewer does not return his/her comments within four weeks, another reviewer may be invited. Reminders are sent to tardy reviewers, but I'm sure you can understand that the requested deadline cannot be enforced.

>Revised manuscripts are sent to the original reviewers unless the revisions are minor, in which case the Editor will usually make a final decision on the manuscript him/herself.

>You can keep track of your manuscript by logging on and checking the status in your Author Center.

>URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia>

>User ID: Palmiini

>Password:

>http://mc.manuscriptcentral.com/epilepsia?URL_MASK=c6Xc9QshfZShCq7wsc7K

>

>Thank you for your interest in Epilepsia.

>

>Sincerely,

>Phil Schwartzkroin and Simon Shorvon

>Editors-in-Chief

For Review Only

The efficacy of AEDs to control epileptic drop attacks is limited. Several AED regimens have been tested (Schuele & Lüders, 2008; Vining, 2009) but alleviation is only partial for the majority of patients. Furthermore, most clinical trials provide efficacy data for short periods (Ritter et al., 1993; Sachdeo et al., 1999; Conry et al., 2009; Motte et al., 1999; Glauser et al., 2008) and studies testing specific AED regimens for longer periods of time are needed. Because valproate, lamotrigine and benzodiazepines are both individually and as part of polytherapy regimens used for treatment of generalized seizures (Sherard et al., 1980; Brodie, 1996; Donaldson et al., 1997; French et al., 2004), and accepting that the mechanisms of epileptic drop attacks involve generalized interference with motor systems (Tassinari & Ambrosetto, 1988), we hypothesized that the combination of these 3 AEDs could be useful to control these seizures. There are no studies dealing with these medications in monotherapy for the control of drop attacks in severe epilepsies and the few studies in which combinations of 2 of these AEDs were tested have yielded unsatisfactory results (Arzimanoglou et al., 2009; Thomé-Souza et al., 2003). Therefore, we decided to evaluate the effectiveness of the combination of these 3 drugs for patients with generalized or multifocal epilepsies seriously disabled by drop attacks, in an open trial, ‘proof of concept’ design.

Patients and methods

From January 2007 to January 2009, we followed a consecutive series of 32 patients with cryptogenic/symptomatic generalized or multifocal epilepsies and refractory drop attacks attending the Epilepsy Outpatient Clinic of the Neurology Service, Hospital São Lucas da PUCRS, in Porto Alegre. All underwent laboratory, epileptological, electroencephalographic and neuroimaging evaluation. Caregivers were instructed to fill a seizure diary registering drop attacks, which considered as episodes of *sudden fall*, either to the ground or to a chair, sofa or bed. Patients had to have at least 3 drop attacks/month during the 2 months of baseline. We did not ask caregivers to keep record of other seizure types. Seven patients had Lennox-Gastaut Syndrome (LGS), in that they also had tonic seizures

during slow sleep with bursts of bilateral trains of fast spikes (10 Hz or more), generalized spike-slow wave complexes at 1.5-2.5 Hz and cognitive disability (Arzimanoglou et al., 2009). No patient was using or had previously received the specific combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine (Table 1). Following baseline, patients were progressively switched to the regimen proposed by the study with adjustments as needed. The target dosage of valproate was 30-80 mg/kg/d for children and a maximum of 3000 mg/d for adults. Starting doses were 5-10 mg/kg/d for children up to age 16 years and 250 mg for adults, with increases every 3 days. The target doses of lamotrigine were 4-12 mg/kg/d. Lamotrigine was introduced at a dose of 12.5 mg/d (0.17 - 0.6 mg/kg/d), with similar increments every second week. When patients were already using lamotrigine, dosages were also increased at 12.5 mg and adjusted according to efficacy. Clobazam, clonazepam and nitrazepam were started at the following respective daily doses: 2.5mg, 0.5 mg and 2,5 mg for children, and 10 mg, 1.0 mg and 5 mg for adults. When side effects ensued, doses were transiently reduced. All adjustments were clinically-based and we did not use data on serum levels. Blood chemistry and hematological tests were performed during baseline and again between 6 and 9 months into the study.

Parents were informed about the objectives and risks of the study, particularly of severe rash and other immunological reactions and patients were included only after their formal agreement and written consent, according to the rules of resolution 196/96 of the National Health Council of the Ministry of Health of Brazil. The study was also approved by the Ethics Committee of our Institution.

Follow-up visits were at 3-month intervals, when the frequency of epileptic drop attacks from the previous 3 months was entered into a database and a list of potential AED side effects was read to patients and caregivers. We emphasized the presence of rash, gastric intolerance, somnolence, dizziness, ataxia, tremor, alopecia and weight gain. At least 2 outpatient 30- minute EEG recordings were performed, one at enrolment and the other 6-9 months later. Discharges were classified as generalized or multifocal and their frequency noted before and after institution of the 3-drug regimen.

This was an outpatient study and patients did not undergo long-term video-EEG. MRI was performed in all with a 1.5-T Siemens Magnetom. Presence and severity of mental retardation were evaluated with a battery of neuropsychological tests (Wechsler, 2005).

The diagnosis of the epilepsy syndrome and presumed etiology was based on clinical evaluation, EEG and MRI. A hypoxic-ischemic etiology was considered when parents

reported perinatal cyanosis, need for oxygen immediately after delivery and Apgar score = 7. Eleven patients (34 %) had cryptogenic and the others had variable etiologies of symptomatic generalized or multifocal epilepsies (table 1). Mean IQ of the 23 patients tested was 63.9 (SD: 14.5; range 32-82; table 1).

The median frequency of epileptic drop attacks at baseline was the comparator to establish the efficacy of the new AED regimen. With the exception of 4 patients who discontinued the combination early, the other 28 received the study medication for 12 months. The adjustment of AED dosages was a dynamic process, dictated by titration schedule, efficacy and tolerability. Thus, the final, stabilized, doses of the 3 AEDs were reached at month 3 in 4 patients, between months 3 and 6 in 6 patients and between 6 and 12 months in the other 18 patients. The efficacy of the treatment was assessed as percent reduction of the frequency of epileptic drop attacks in each 3-month period compared to baseline: 100% (free of drop attacks), 75 - 99%, 50- 74%, 25-49% and < 25% reduction. Finally, clinical, cognitive, etiological, demographic and EEG data were correlated with degree of control of drop attacks.

The primary efficacy end point was percent reduction in the median number of epileptic drop attacks in the fourth trimester after institution of the study medication regimen in comparison with the median number of drop attacks in the 2 months of baseline. One secondary outcome was the analysis of the percentage reduction in the median number of drop attacks at each 3-month interval in comparison with the median number of drop attacks at baseline. This secondary outcome allowed us to establish the timing of improvement and how stable the results were over time. Another secondary outcome was the correlation between epileptological and imaging variables with response to treatment. All outcome analyses included the 32 patients originally enrolled in an intention-to-treat design.

To describe the occurrence of drop attacks we used median, minimum and maximum values. To evaluate the statistical significance of reductions in the frequency of drop attacks during the period of observation, we used a non-parametric ANOVA for repeated measures (Friedman's test). The percent reduction of drop attacks between visits was obtained according to a simple formula: First, we subtracted the median frequency of drop attacks at each visit (representing the previous 3-month interval) from the median frequency of drop attacks at baseline. The result was then divided by the median frequency of drop attacks at baseline and multiplied by 100. Thus, the larger the median reduction of drop attacks at each visit compared to baseline, the larger the numerator of the final equation and, therefore, the larger the percent reduction of drop attacks. Data were analyzed using SPSS version 17.0.

Results

Demographic and clinical data are summarized in table 1. Twenty-eight patients (22 male) aged 5-44 years (mean 16.5) were followed for 12 months. Four were excluded: 3 had rash at the first three months of treatment - one of whom progressed to Stevens-Johnson Syndrome (SJS), which resolved with treatment discontinuation - and a fourth was lost to follow-up after the first visit.

Twenty-two of the 32 patients (68%) originally entered into the database and 18 of the 28 who completed the study had side effects which caregivers considered relevant to report (table 2). The most frequent side effects were gastric intolerance, tremor, sedation and hair loss. Mean final dose of valproate was 35.9 mg/kg/d (range 10.4-76.9, SD: 14.48) and that of lamotrigine was 4.9 mg/kg/d (range 0.8-11.5, SD: 2.5). Twenty patients used clobazam, 8 nitrazepam and the other 4 clonazepam as the benzodiazepine of the regimen under study. Clobazam, clonazepam and nitrazepam were used at the following respective mean doses: 0.45 mg/kg/d (range 0.12 - 0.9, SD: 0.22); 0.05 mg/kg/d (range 0.03 - 0.09, SD: 0.03) and 0.25 mg/kg/d (range 0.06 - 0.5, SD: 0.14).

Seven patients had electrical decrement, following irregular spike and wave complexes and bursts of fast activities, as seen in LGS. These abnormalities were significantly reduced on the follow up EEG, after institution of the study AED regimen. Twenty patients had predominantly generalized and 6 multifocal EEG discharges. One other had bi-frontal spikes and one other generalized slowing. Four patients had their first EEG completely normal. The 2 EEGs performed during the study in 3 patients did not show epileptic discharges, despite unequivocal diagnosis of epilepsy and previously epileptogenic EEGs. One had 'double cortex', another bilateral perisylvian polymicrogyria, and the third had a normal MRI. In 5 patients, the second EEG recording 6 months into the study showed disappearance of the epileptic discharges.

Figure 1 displays the evolution of the median frequency of drop attacks at 3-month intervals in the group of patients. It shows that the most impressive improvement occurred along the first 3 months after the institution of the treatment with valproate, lamotrigine and a benzodiazepine, with posterior stabilization. Baseline median frequency of drop attacks in the 7 patients with LGS was 120 (range, 3-900), whereas it was 30 (range, 4-195) in the other 25 patients (P=0.19). The median number of drop attacks in the fourth trimester of the study in patients with LGS was reduced to 3 (0-51), and in the 21 non-LGS patients continuing in the study it was 0 (0-90). The significant magnitude of the reduction

was not related to the presence of a LGS ($P=0.79$) (Figure 2).

For the whole group, the median (minimum-maximum) number of drop attacks during the 2 months of baseline was 50 (3-900). In the fourth trimester with the AED regimen under study, median number of epileptic falls was 2, representing a reduction of (96%) ($P<0.001$). More specifically, 15 patients (47%) were free of drop attacks, 7 (21%) had a 75% and 5 others had a 50-74% reduction in the frequency of falls in the fourth trimester (percent data relate to the original sample of 32 patients in an ITT design). Only one of the 28 patients completing the study had a reduction of less than 25% (Figure 3). Half the patients who were free from drop attacks at month 12 were already fully controlled at month 6, although some adjustments in medication were necessary between months 6 and 12.

Figure 3 illustrates the variation in the median frequency of drop attacks during the 12 months of treatment. At different points in time, several patients had transient worsening in comparison to the previous 3-month period, leading to adjustments in the dosage of the AED combination under study. However, none of these aggravations were close to the baseline frequency of drop attacks. Two patients transiently worsened at month 3, still during the institution of the AED combination under study. Five other had a transitory aggravation of their drop attacks at month 6, and 4 at month 9.

Tonic-clonic, generalized tonic and absences, typical and atypical, were the most frequent other seizure types in this sample. There were no significant correlations between demographic, IQ, etiological and EEG features and degree of control of drop attacks with the medication regimen under study (data not shown).

Discussion

Open label, uncontrolled trials have inherent biases and provide information of a limited scope, ie, class IV evidence (Engel et al., 2003). In particular, the possibility of spontaneous amelioration due to a 'regression to the mean phenomenon' is not directly assessed and therefore the improvement we observed in the control of epileptic drop attacks could, theoretically, be related to the natural course of the disease. However, it is unlikely that the magnitude of the results before and after the intervention could be thus explained. Furthermore, all these patients had been suffering from drop attacks for years before entering the baseline period, despite attempts with several different AED regimes in the same outpatient clinic. Thus, it is unlikely that they would have improved spontaneously at the time of the study. Another important point is that the effectiveness of interventions evaluated in open trials may be overestimated due to a stronger engagement of patients and families with

the investigators. Without a placebo group, we cannot rule out this possibility. Nevertheless, the significant reduction in the frequency of drop attacks sustained throughout the study provides ‘proof of concept’ that the specific 3-drug combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine may have a place in the treatment of epilepsies manifesting this malignant seizure type and should be further explored in controlled trials. The relevance of this finding is enhanced by the limited alleviation provided by other AED regimens tested over the years, as reviewed below.

It is known that the association of valproate and lamotrigine may increase the risk of SJS, a life-threatening disorder (Schlienger et al., 1998; Ertam et al., 2009). Indeed, we had to withdraw a 9-year old boy because of SJS upon initiation of the AED combination we implemented, highlighting the importance of close surveillance of patients receiving this AED combination.

Median number of drop attacks decreased 96% between baseline and the fourth trimester of the study (from 50 to 2) and 47% of the patients had drop attacks completely controlled. Only one patient did not improve significantly, but because his drop attacks had been refractory to previous medications he was kept in the study while waiting for a corpus callosotomy. Furthermore, we believe one of the major strengths of these findings concerns the duration of the follow up and the stable levels of control of drop attacks achieved with this regimen. Other studies addressing the control of epileptic drop attacks have followed patients for more limited periods of time, ranging from 11 to 16 weeks (Sachdeo et al., 1999; Conry et al., 2009; Motte et al., 1997; Glauser et al., 2008). Because there is a need for therapeutic studies mimicking patient management in real life, short-lasting studies may not address clinically relevant issues, such as the fact that patients with severe epilepsies often lose seizure control after a few weeks or months of the institution of a given AED regimen initially thought to be effective (Blume, 2006; Beleza, 2009; Schmidt & Löscher, 2005).

Adverse side effects were reported by the caregivers of 22/32 patients (68%; table 2). Except for the 3 patients who discontinued the study medication because of early rash, side effects were not a reason for discontinuation. However, our findings may underestimate the adverse events associated with the 3-drug combination for at least two reasons. First, we assessed these symptoms clinically and did not use a standardized instrument. Second, because these patients had been treated over the years with many different AED polytherapy regimens, which led to a host of side effects, it is possible that caregivers had a higher threshold to both report side effects and to specifically attribute these to the particular AED combination we used.

Practitioners are well aware of the limitation of data informing the management of drop attacks in patients with symptomatic generalized or multifocal epilepsies. In a recent randomized, controlled study, Glauser and colleagues (Glauser et al., 2008) evaluated the efficacy of the addition of rufinamide in patients with LGS. They showed a reduction of 42.5% in the frequency of drop attacks during the 16 weeks of the trial. However, only 4.1% of the 74 patients receiving rufinamide became free of drop attacks, compared to 47% of the patients in our series, the latter result sustained up to 12 months. Although methodological differences in study design may explain this discrepancy, the robustness and stability of our findings and the intensive follow up of our patients suggest that practitioners should consider the possibility that the medication regimen reported here may be superior to the addition of rufinamide to the previous AEDs in patients with drop attacks. Nevertheless, because dose regimes were fixed, it is possible that a longer follow up with adjustments in AED doses could have led to a more significant control of drop attacks in that study (Glauser et al., 2008), although 22% of our patients were already free of drop attacks after 12 weeks of follow up. Another difference is that we asked caregivers to restrict their observation to epileptic drop attacks and to disregard other seizure types when filling seizure diaries. Because patients with severe symptomatic generalized or multifocal epilepsies usually have high frequencies of tonic-clonic, tonic, myoclonic and/or absence seizures (Arzimanoglou et al., 2009, Vossler et al., 1999) keeping record of *all* these seizure types during any period of time may be a difficult task and could lead to less reliable records of specific seizure types such as drop attacks. The study of Glauser et al. (Glauser et al., 2008) and others addressing the control of drop attacks (Ritter et al., 1993; Sachdeo et al., 1999) have also assessed the effect of treatment in the other seizure types, which may have led to a less reliable specific counting of drop attacks.

The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut (Ritter et al., 1993) studied the efficacy of adding felbamate to the previous AED regimen in 73 patients and observed a reduction of 44% in the frequency of drop attacks, compared to 7% in the patients receiving placebo. However, the authors did not report the rate of complete control of drop attacks. Furthermore, felbamate was related to aplastic anemia (Pellock, 1999) and is only rarely used. Sachdeo and colleagues (Sachdeo et al., 1999) added topiramate or placebo to the previous AED regimen in 98 patients with LGS for 11 weeks and observed an overall 15% reduction in the frequency of drop attacks compared to baseline. Eleven % had a complete control, 17% had a greater than 75% reduction and 28% of the patients had a 50 to 75% improvement in falls. Nevertheless, because dose regimes were pre-determined and fixed in the studies with

felbamate and topiramate, in contrast to the real life adjustments ‘as needed’ used in the present study, direct comparison of efficacy is more difficult.

Clobazam was evaluated during 14 weeks as add on therapy in patients with LGS by Conry et al. (Conry et al., 2009) With doses of 0.25 mg/kg/d, 6%, 25%, and 38% of the patients had, respectively, a complete, greater than 75% and greater than 50% reduction of epileptic drop attacks. With doses four times as high (1 mg/kg/d) figures were, respectively, 22%, 67% and 83%. The use of a benzodiazepine (more often clobazam) specifically associated with valproate and lamotrigine in our patients led to complete, greater than 75% and greater than 50% control of drop attacks in 21%, 46% and 75% of our patients at week 12 and in 54%, 82% and 93% at one year, respectively. It is unknown whether the results reported by these authors would be maintained for longer periods of time. Furthermore, because the authors did not report which AEDs were in use before the introduction of clobazam, it is possible that some of their patients obtaining a good result were already on the combination of valproate and lamotrigine when clobazam was added. The percentage of treatment discontinuation due to the side effects was 12.5% and 16.6%, for low and high doses, respectively, compared to 12.5% in our study.

The role of lamotrigine in preventing falls has been studied by several authors. Motte et al. (Motte et al., 1997) showed a reduction of at least 50% in the frequency of drop attacks in 34% of 75 patients with LGS when adding lamotrigine and Faught (Faught, 1999) observed that 4 patients controlled their falls using lamotrigine. Bisulli et al. (Bisulli et al., 2001) added lamotrigine to other AEDs in patients with drop attacks and partial epilepsy and observed a reduction of about 50% in the frequency of epileptic falls. In none of these studies was lamotrigine specifically associated with valproate and a benzodiazepine and followed closely for prolonged periods. Finally, Thomé-Souza and colleagues (Thomé-Souza et al., 2003) designed a study similar to ours. They combined valproate and lamotrigine in 28 children with refractory epilepsy, 8 of whom had drop attacks. Five of the latter improved, however, with a < 50% reduction in the frequency of drop attacks. Their AED regimen did not include a benzodiazepine. Four patients discontinued treatment: two with rash and the other two because of loss of efficacy or worsening of seizure control.

Because we chose to evaluate the 3-drug combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine, we are not able to determine whether monotherapy with any of these AEDs or a 2-drug combination would produce the same results. These alternative regimes, however, had been previously tested in these patients and also in other patients reported in the literature, with unsatisfactory control of drop attacks (Arzimanoglou et al.,

2009; Thomé-Souza et al., 2003). Unquestionably, this 3-drug regimen entails higher costs and increases the risk of untoward side effects. The fact that the vast majority of patients completed at least one year of treatment suggest that close surveillance may mitigate much of the adverse effects of this combination.

There are additional potential limitations in our study. We did not perform long-term video-EEG polygraphic recordings and we did not systematically measure the serum levels of lamotrigine, valproate and the benzodiazepine. Therefore, we were not able to determine whether any specific pathophysiology of drop attacks is more prone to be controlled by our AED regimen and cannot provide data on effective or ineffective serum levels. We believe these limitations can be viewed from different angles in the sense that they mirror the outpatient practice in our and perhaps most developing countries' epilepsy clinics. Actually, there is no evidence that different mechanisms of epileptic drop attacks respond differently to medication (Gambardella et al., 1994; Guerrini et al., 1998). Finally, because we did not ask caregivers to record other seizure types we do not have a reliable measure of the impact of the combination of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine in the frequency of those attacks. However, it may be interesting to mention that different levels of improvement were reported during follow up visits and no patient had worsening of control of these other seizures. This is hardly unexpected, because the 3 medications we used have proven efficacy against other generalized and partial seizure types (Sherard et al., 1980; Brodie, 1996; French et al., 2004; Garzon & Liberalesso, 2004). Finally, our results favorably compare with those reported for callosotomies and vagal nerve stimulation (Sunaga et al., 2009; Rychlicki et al., 2006), invasive procedures associated with inherent risks and much higher costs.

In conclusion, despite unquestionable methodological limitations, we have shown a significant potential for the association of valproate, lamotrigine and a benzodiazepine to significantly reduce or completely control epileptic drop attacks in patients with symptomatic generalized or multifocal epilepsies. The fact that the effect was sustained for long periods of time and that most patients tolerated the AED regimen should encourage trials to replicate these findings. Careful monitoring for severe side effects is, however, mandatory, because one patient developed a SJS.

References

Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, Genton P, Guerrini R, Kluger G, Pellock JM, Perucca E, Wheless J. (2009) Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 8: 82- 93.

Beleza P. (2009) Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *Eur Neurol* 62:65-71.

Bisulli F, Baruzzi A, Rosati A, Riva R, Avoni P, Cerullo A, Tinuper P. (2001) Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG. *Epileptic Disorders* 3: 151-156.

Blume WT. (2006) The progression of epilepsy. *Epilepsia*; 47 Suppl 1: 71-78.

Brodie MJ. (1996) Lamotrigine-an update. *Can J Neurol Sci* 23(4):6-9.

Conry JA, Yu-Tze NG, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, Ritter FJ, Collins SD, Tracy C, Kormany WN, Abdulnabi R, Riley B, Stolle J. (2009) Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 50: 1158-1166.

Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. (1997) Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (Lennox Gastaut Syndrome). *Epilepsia* 38: 68-73.

Engel J Jr, Wiebe S, French J, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. (2003) Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 60: 538-47.

Ertam I, Sezgin AO, Unal I. (2009) A case with Stevens-Johnson syndrome triggered by combination of clobazam, lamotrigine, and valproic acid treatment. *Int J Dermatol* 48: 98-99.

Faught E. (1999) Lamotrigine for startle-induced seizures. *Seizure* 8: 361-363.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. (2004) Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 62: 1261-1273.

Gambardella A, Reutens DC, Andermann F, Cendes F, Gloor P, Dubeau F, Olivier A. (1994) Late-onset drop attacks in temporal lobe epilepsy: a re-evaluation of the concept of temporal lobe syncope. *Neurology* 44: 1074-1078.

Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. (2008) Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 70: 1950-1958.

Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, Bonanni P, Ambrosetto G, Dravet C. (1998) Multilobar polymicrogiria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 51: 504-512.

Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, Nieto Barrera M, Mullens EL, Manasco P, The Lamictal Lennox-Gastaut study group. (1997) Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 337: 1807-1812.

Pellock JM. Felbamate. (1999) *Epilepsia* 40 Suppl 5: S57-62.

Ritter FJ, Leppik IE, Dreifuss FE, Rak I, Santilli N, Homzie R, Dodson E, Glauser T, Sackellares C, Olson L, Garafolo EA, Shields WD, French J, Sperling M, Kramer LD, Kamin M, Rosenberg A, Shumaker R, Perhach JL, Dix R. (1993) The Felbamate

- Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of Felbamate in Childhood Epileptic Encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). *New Engl J Med* 328: 29-33.
- Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. (2006) Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 15: 483-490.
- Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, and the Topiramate YL Study Group. (1999) A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 52: 1882-1887.
- Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. (1998) Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 39 Suppl 7: S22-26.
- Schmidt D, Löscher W. (2005) Drug resistance in epilepsy: putative neurobiological and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46: 858-877.
- Schuele S, Lüders H. (2008) Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 7: 514- 524.
- Sherard ES Jr, Steiman GS, Couri D. (1980) Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: results of the first 100 patients in a 6-month trial. *Neurology* 30: 31-35.
- Sunaga S, Shimizu H, Sugano H. (2009) Long-term follow-up of seizure outcomes after corpus callosotomy. *Seizure* 18: 124-128.
- Tassinari CA, Ambrosetto G. (1988) Tonic seizures in the Lennox-Gastaut syndrome: semiology and differential diagnosis. In Niedermeyer E, Degen R (Eds). *The Lennox-Gastaut syndrome. Neurology and neurobiology*, vol 45. New York: Allan R, pp. 109-124.
- Thomé-Souza S, Freitas A, Fiore LA, Valente KD. (2003) Lamotrigine and Valproate: Efficacy of Co- Administration in a Pediatric Population. *Pediatr Neurol* 28: 360-364.
- Vining EPG. (2009) Tonic and atonic seizures: Medical therapy and ketogenic diet. *Epilepsia* 50 Suppl.8:21-24.

Vossler DG, Lee JK, Ko TS. (1999) Treatment of seizures in subcortical laminar heterotopia with corpus callosotomy and lamotrigine. *J Child Neurol* 14: 282-288.

Wechsler DW. (2005) *Abbreviated Scale of Intelligence*: The Psychological Corporation

Acknowledgements

We are indebted to our colleagues, both staff and residents, at the Severe Epilepsies Outpatient Clinic, for continued support during the study.