

Consequências no desenvolvimento neurológico em crianças portadoras da Síndrome de Lennox-Gastaut

Consequences on neurological development in children with Lennox-Gastaut Syndrome

Consecuencias sobre el desarrollo neurológico en niños con Síndrome de Lennox-Gastaut

Recebido: 15/04/2024 | Revisado: 28/04/2024 | Aceitado: 30/04/2024 | Publicado: 01/05/2024

Maria Eduarda Notaro Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7887-9666>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: dudanotaro@hotmail.com

Lavinia Pessoa de Melo Albuquerque Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9774-5708>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: cavalcantilavinia@gmail.com

Letícia Bezerra de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9703-145X>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: leticiabezdealmeida@gmail.com

Maria Júlia Tenório Oliveira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-3142>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: mariajuliatenorio9@gmail.com

Roberta Gomes Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9998-469X>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: robertagomesbarros@hotmail.com

Wagner Gonçalves Horta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: wagner.horta@unicap.br

Resumo

A Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica grave com início na infância, que corresponde a 4% das epilepsias da infância. A SLG ainda não tem uma etiopatogenia e um tratamento definido, resultando em um mau prognóstico para esses pacientes. Diversos tratamentos são estudados para controle das dos episódios convulsivos e para neuroproteção desses pacientes. Está presente revisão objetivou identificar quais seriam as consequências no desenvolvimento neurológico de crianças portadoras da SLG e os tratamentos disponíveis através de uma revisão bibliográfica sistemática, de publicações do ano de 2014 ao de 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foi realizado um levantamento nas bases de dados PubMed e SciELO. Foi visto que existem poucos estudos sobre o assunto, uma realidade que precisa ser alterada para que esses infantes tenham uma melhor qualidade de vida. Mas apesar disso, conclui-se que apesar do sistema neuropsicomotor ainda ser afetado mesmo em uso do tratamento, essas crianças ainda têm vantagem no desenvolvimento neurológico quando comparado a terapia para interrupções de crises epiléticas.

Palavras-chave: Epilepsia infantil; Criança; Crescimento e desenvolvimento; Crises convulsivas; Neurodesenvolvimento infantil.

Abstract

Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) is a severe epileptic encephalopathy with onset in childhood, which accounts for 4% of childhood epilepsies. GLS does not yet have a defined etiopathogenesis and treatment, resulting in a poor prognosis for these patients. Several treatments are being studied to control convulsive episodes and to neuroprotect these patients. This review aimed to identify what the consequences would be for the neurological development of children with LGS and the treatments available through a systematic bibliographic review, of publications from 2014 to 2024, in Portuguese, English and Spanish. A survey was carried out in the PubMed and SciELO databases. There are few studies on the subject, a reality that needs to be changed so that these infants have a better quality of life. But despite this, it is concluded that although the neuropsychomotor system is still affected even when using the treatment, these children still have an advantage in neurological development when compared to therapy to stop epileptic seizures.

Keywords: Childhood epilepsy; Child; Growth and development; Convulsive crises; Child neurodevelopment.

Resumen

El síndrome de Lennox-Gastaut (SGL) es una encefalopatía epiléptica grave de inicio en la infancia, que representa el 4% de las epilepsias infantiles. El GLS aún no tiene una etiopatogenia y tratamiento definidos, lo que resulta en un mal pronóstico para estos pacientes. Se están estudiando varios tratamientos para controlar los episodios convulsivos y neuroproteger a estos pacientes. Esta revisión tuvo como objetivo identificar cuáles serían las consecuencias para el desarrollo neurológico de los niños con LGS y los tratamientos disponibles a través de una revisión bibliográfica sistemática, de publicaciones de 2014 a 2024, en portugués, inglés y español. Se realizó una encuesta en las bases de datos PubMed y SciELO. Se vio que existen pocos estudios sobre el tema, realidad que es necesario cambiar para que estos infantes tengan una mejor calidad de vida. Pero a pesar de esto, se concluye que aunque el sistema neuropsicomotor aún se ve afectado incluso cuando se utiliza el tratamiento, estos niños todavía tienen una ventaja en el desarrollo neurológico en comparación con la terapia para detener las crisis epilépticas.

Palabras clave: Epilepsia infantil; Niño; Crecimiento y desarrollo; Crisis convulsivas; Neurodesarrollo infantil.

1. Introdução

A síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica grave de iniciação na infância, com maior prevalência no sexo masculino, correspondendo a 4% das epilepsias infantis (Herrera & Burneo, 2018). Tal enfermidade é caracterizada por retardo mental progressivo com a presença de crises convulsivas de múltiplos tipos (Conceição; et al., 2017).

A etiopatogenia ainda não é clara, contudo, sugere-se que há uma associação com a reação inespecífica de lesão cerebral e o tratamento, majoritariamente ineficaz, com uso de valproato e benzodiazepínicos. Na maior parte dos casos é analisado o comprometimento grave cognitivo e motor, caracterizado pela presença de uma tríade clássica de sintomas: o déficit intelectual progressivo, as múltiplas e variadas crises tônicas com difícil controle e alterações no Eletroencefalograma (EEG) (Conceição; et al., 2017).

Os tipos mais comuns de convulsões manifestadas no quadro clínico da síndrome são convulsões tônico-axial, atônicas e de ausência, principalmente as tônicas durante o sono. Além disso, a alteração mais comumente encontrada no EEG é o padrão de complexos espícula-onda lenta (1 a 2 Hz) (Pediatria, 2021; Dalic et al., 2022).

Trata-se de uma epilepsia severa relacionada a um déficit intelectual múltiplo. Os indivíduos apresentam alterações como: atrofia cortical proeminente na região frontal mesial e polos temporais anteriores bilaterais, atrofia de substância branca generalizada, incluindo regiões pericentraes e pré-motoras e atrofia proeminente na ponte, particularmente na região da formação reticular (Conceição, et al., 2017).

As comorbidades associadas aos portadores de Lennox-Gastaut estão ligadas aos múltiplos tipos de crises tônicas enfrentadas todos os dias, problemas de comportamento como hiperatividade, agressividade e traços autistas em aproximadamente 50% dos casos, inabilidade física, distúrbios do sono e lesões causadas por quedas, em decorrência dos episódios convulsivos (Cross, et al., 2017).

O tratamento envolve uma variedade de terapias farmacológicas e não farmacológicas, muitas vezes em combinação. As decisões de manejo e tratamento podem ser desafiadoras, devido aos múltiplos tipos de crises e comorbidades associadas à doença (Cross; et al., 2017).

Dessa maneira, o objetivo do presente trabalho é descrever as implicações no desenvolvimento neurológico das crianças acometidas e os manejos terapêuticos que podem ser adotados com intuito de reduzir essas complicações.

2. Metodologia

O presente trabalho está constituído sob a formatação de uma Revisão Sistemática, a qual é utilizada como uma ferramenta para resumir, avaliar e comunicar os resultados e as implicações de uma grande quantidade de pesquisas e informações (Sampaio & Mancini, 2007).

Revisão sistemática estruturada segundo as recomendações do protocolo "PRISMA" de 2020 (Page, et al 2020).

Para a realização do trabalho foi escolhido o tema em questão “Consequências no desenvolvimento neurológico em crianças portadoras da Síndrome de Lennox Gastaut”, tendo como estratégias de busca: bases de dados eletrônicas; pesquisa em revistas médicas; listas de referências dos artigos relevantes; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão na busca dos artigos; análise criteriosa dos estudos escolhidos; discussão e interpretação dos dados encontrados e apresentação da revisão com o compilado de estudos selecionados.

O agente booleano visto foi: (“*Lennox-Gastaut syndrome in child*”). Em detrimento dos critérios de inclusão, foram pesquisados artigos completos gratuitos, a partir do ano de 2014 até 2024, contemplando os idiomas inglês, português e espanhol, Revisões Sistemáticas, Meta-Análises e Ensaios Controlados Randomizados nas bases de dados U. S. National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Ademais, foram analisadas ainda, como fontes de busca: a Revista Archives of Health Investigation (Fev. 2017), a Revista Annals of Neurology (Vol. 91, ed 2. Fev. 2022) e a Revista de Neuro-Psiquiatria (Vol. 81, n. 2, p. 82-94, 2018).

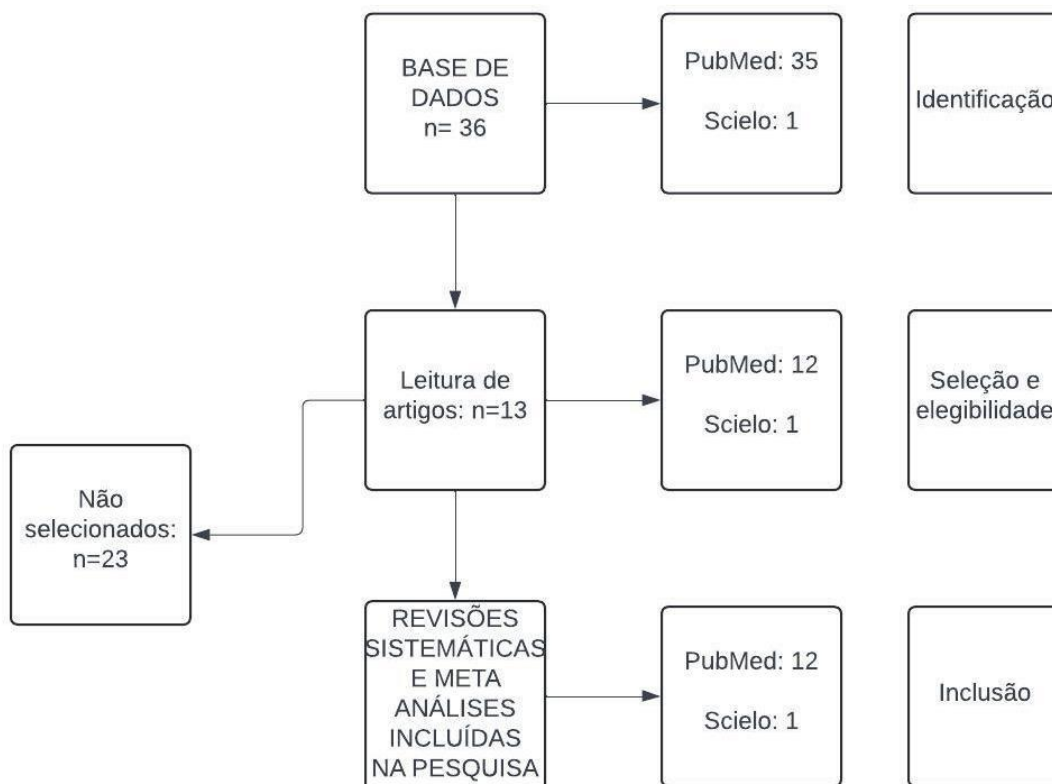
Outrossim, também é relevante destacar que a análise e a apresentação dos resultados se dão através de uma tabulação de dados dos estudos originais, explorando possíveis fontes de heterogeneidade e, por fim, interpretando os resultados.

3. Resultados e Discussão

Foram excluídos artigos que apresentavam títulos irrelevantes, informações incompatíveis e textos repetidos, totalizando, assim, 13 pesquisas para leitura na íntegra. Na base de dados SciELO, houve apenas um resultado compatível, e, no PubMed, foram incluídos 12 artigos, de acordo com o presente estudo. A seleção da amostra, foi descrita na Figura 1.

Além disso, foram incluídas no estudo outras formas de literatura, como revistas. Ao todo, foi possível analisar 3 revistas relacionadas com o tema da pesquisa em questão.

Figura 1 – Fluxograma da Seleção dos Artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

O Quadro 1, a seguir, apresenta o resultado das filtragens realizadas e, que se constituem no "corpus" da pesquisa, ou seja, o material selecionado para se analisado ou discutido para se desvelar o que se encontra na literatura científica específica sobre o assunto, constituindo-se então em um material que possibilita ao leitor ter mais conhecimento sobre o estado atual dos estudos realizados conforme os critérios de seleção.

Quadro 1 – Informações mais significativas da amostra final e nível de evidência de cada fonte. Recife - PE, 2024.

Autor	Ano da publicação	Medidas aplicadas em crianças que proporcionam reduções de complicações	Consequências no desenvolvimento neurológico
Prateek Kumar Panda	2022		A síndrome está quase sempre associada com deterioração intelectual e dificuldades de aprendizagem e comportamentais.
Maxine Dibué	2020	O início precoce do tratamento medicamentoso adequado favorece, mesmo que minimamente, o quadro geral, incluindo a disfunção intelectual e psicossocial.	A resolução da disfunção intelectual e psicossocial, muitas vezes, não é viável nessa síndrome.
Francesco Brigo	2021		Pessoas com a síndrome, muitas vezes, têm necessidades contínuas de cuidados na idade adulta devido a comorbidades significativas, incluindo deficiências cognitivas, comportamentais e motoras. Além disso, há impacto adverso e perturbador da atividade epileptiforme, frequente na atividade cerebral, mesmo na ausência de convulsões clínicas.
Michael Privitera	2021		Estima que o comprometimento cognitivo esteja presente em cerca de 20% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico e se torne mais aparente ao longo do tempo, com mais de 90% dos pacientes apresentando comprometimento cognitivo moderado a grave e deficiência intelectual na idade adulta. Além disso, muitos pacientes podem desenvolver distúrbios psiquiátricos e comportamentais à medida que a doença progride.
Helinaldo Conceição	2017		A síndrome é caracterizada por retardo mental progressivo, problemas comportamentais e deficiência intelectual múltipla. Os pacientes apresentam atrofia cortical proeminente na região frontal mesial e polos temporais anteriores bilaterais, atrofia de substância branca generalizada e incluiu regiões pericentraes e pré motoras, além de atrofia proeminente na ponte, particularmente na região da formação reticular.
Manuel Herrera	2018		Há impacto no desenvolvimento cognitivo, associado a distúrbios comportamentais em 60 a 70% dos pacientes sintomáticos. Em casos de etiologia criptogênica, o desenvolvimento neurológico geralmente é normal até o momento que as crises surgem, a partir disso há a regressão intelectual de grau variável. Ademais, a deterioração cognitiva aumenta de 75 a 95% a cada 5 anos desde o início da síndrome.

Linda Dalic	2022	O uso de canabidiol em portadores da síndrome tem repercussões positivas como: aumento do estado de alerta, melhoras do sono, do humor, e de habilidades motoras e da linguagem, mostrando também redução no número de crises epiléticas, e até períodos livres de convulsões, inclusive, com impacto na qualidade de vida. Além disso, a terapia multimodal demonstrou grandes melhoras no neurodesenvolvimento e no eletroencefalograma.	A combinação de crises epiléticas frequentes, déficit intelectual e comorbidades comportamentais gera grande desafio para o paciente e sua família.
Kelly G Knupp	2022	A Fenfluramina pode contribuir para melhorias nos resultados relatados de não convulsões, particularmente melhorias na função executiva.	
Cecil D Hahn	2022	A politerapia no tratamento da síndrome pode ser associada com problemas de tolerabilidade, causando efeitos adversos aditivos, como a piora dos distúrbios de comportamento e a sedação.	
Adam Strzelczyk		Os tratamentos disponíveis, muitas vezes, focam na terapia das crises epiléticas. É imprescindível que haja direcionamento das terapêuticas para os outros sintomas que acometem o desenvolvimento neurológico.	A síndrome é associada com uma gama de sintomas além das epilepsias, tais como: incapacidade intelectual, dificuldades motoras, déficits na comunicação, distúrbios no sono, problemas comportamentais, atraso no desenvolvimento neurológico, autismo, cegueira e paralisia cerebral. Assim, há uma significativa diminuição na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.
Kelly G Knupp	2023	Crianças com a síndrome tratadas com Fenfluramina são mais propensas a demonstrar significativa melhora clínica na habilidade de regular os comportamentos e nas suas capacidades cognitivas, além de aperfeiçoamento na aprendizagem e memória.	
Yoko Ohtsuka	2014	O tratamento precoce em pacientes com Lennox-Gastaut é crucial para prevenir a deterioração mental.	
Alexis Arzimanoglou	2018	As drogas antiepiléticas podem melhorar o prognóstico geral dos pacientes, incluindo no âmbito do desenvolvimento neurológico. O uso de Rufinamida em crianças (≥ 1 a 4 anos de idade) com controle inadequado das crises, contribui com uma maior segurança, tolerabilidade e desfechos comportamentais positivos.	Os detentores da síndrome apresentam comprometimento cognitivo, problemas comportamentais (hiperatividade, agressão e traços autistas). O prognóstico é ruim pela dificuldade de controle das crises e pelos empecilhos neurológicos persistentes.

Lan Lan Zhang	2022		Há um comprometimento cognitivo que aumenta com a idade em 75% a 95% dos pacientes com a síndrome e ele pode persistir a vida inteira.
Alexis Arzimanoglou	2016	Foi realizado um estudo randomizado controlado que avaliou a segurança, a farmacocinética e os efeitos cognitivos e comportamentais da Rufinamida em pacientes pediátricos com idade ≥ 1 a < 4 anos de idade com SLG inadequadamente controlada, o qual demonstrou resultados satisfatórios.	As disfunções cognitivas e psicossociais também são características clinicamente salientes da SLG em crianças, com até 20-60% dos pacientes apresentando deficiência mental no momento do início da SLG e até 75-96% apresentando tais deficiências 4-5 anos após o início.
Abdulaziz MS Alsaad	2014	Vários estudos randomizados e controlados confirmaram a eficácia da Rufinamida no tratamento da SLG e de outras epilepsias resistentes a medicamentos, com efeitos limitados na função cognitiva.	

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

A SLG corresponde a uma patologia encefálica de caráter grave, tem início entre o segundo e oitavo ano de vida, com pico entre 3 a 5 anos de idade, ela corresponde a mais de 5% das crianças com epilepsia, tendo como preferência o sexo masculino, em uma proporção de 5:1 em relação ao sexo feminino (Morita & Glauser, 2013).

A etiopatogenia é obscura, sugerindo reação inespecífica de lesão cerebral e tratamento, geralmente ineficaz, com uso de valproato e benzodiazepínicos (Conceição, 2017). A etiologia deve ser reavaliada, usando RM e outras investigações para excluir ou detectar etiologias específicas que possam afetar as decisões de tratamento; por exemplo, complexo de esclerose tuberosa.

O diagnóstico inicial pode ser difícil, pois nem todos os critérios são frequentemente identificados no início da doença e o diferencial considera outras síndromes epilépticas de início na infância, como as epilepsias mioclônicas (Herrera, 2018).

Um estudo que foi realizado na Polônia demonstrou que a epilepsia é reconhecida por afetar o funcionamento físico, mental e social e que a escolha da farmacoterapia adequada para essas crianças pode ter um grande impacto, não apenas em termos de desfechos clínicos, mas também na qualidade de vida delas. É necessário avaliar o impacto das intervenções feitas nelas sempre que possível, especialmente na transição desses indivíduos da infância para a adolescência e para adulta, tendo o foco o em intervenções destinadas a favorecer a trajetória de qualidade de vida relacionada à saúde desses indivíduos (Kopciuch *et al.*, 2022).

As comorbidades que estão particularmente associadas à SLG incluem problemas cognitivos e comportamentais, incapacidade física e distúrbios do sono. Cinco anos após o início da SLG, 75% a 95% dos pacientes apresentam comprometimento cognitivo, e problemas comportamentais, como hiperatividade, agressividade e traços autísticos, se desenvolvem em aproximadamente 50% (Cross, 2017).

A síndrome é caracterizada por retardo mental progressivo, problemas comportamentais e deficiência intelectual múltipla. Os pacientes apresentam atrofia cortical proeminente na região frontal mesial e polos temporais anteriores bilaterais, atrofia de substância branca generalizada e incluiu regiões pericentrais e pré-motoras, além de atrofia proeminente na ponte, particularmente na região de formação reticular. Há impacto no desenvolvimento cognitivo, associado a distúrbios comportamentais em 60 e 70% dos pacientes sintomáticos (Herrera M, 2018). Estima-se que o comprometimento cognitivo esteja presente em cerca de 20% a 60% dos pacientes no momento do diagnóstico (Privitera 2021).

Pacientes com SLG que recebem tratamento adequado muito cedo em seu processo de doença foram documentados para ter um desfecho global mais favorável, a integração precoce da terapia com o estimulador do nervo vago deve ser considerada, pois pode melhorar as consequências negativas de convulsões e anormalidades epilépticas (Dibué 2020).

Um estudo randomizado acompanhou 142 crianças com SLG que tiveram a Fenfluramina como parte do seu esquema terapêutico, os resultados mostram uma significativa melhora clínica na habilidade de regular os comportamentos e nas capacidades cognitivas, além de que tiveram um aperfeiçoamento na aprendizagem e na memória, associado a uma redução na morte súbita inesperada na epilepsia (Knupp 2023).

Kim et al. (2022) estudou os efeitos do canabidiol na qualidade de vida de portadores de epilepsia resistente e não conseguiu garantir resultados de melhora da qualidade de vida após 6 meses de tratamento, devido aos vieses apresentados na amostra, sugerindo a necessidade de mais investigações, inclusive, demonstrando deterioração das habilidades motoras grossas e finas após meio ano de terapêutica, podem estar relacionados com sequelas da própria doença ou ser efeitos adversos do medicamento.

O risco de eventos adversos no SNC parece estar aumentado em pacientes expostos à rufinamida, bem como as taxas de descontinuação do tratamento. No entanto, embora as associações estatísticas tenham sido significativas, estudos adicionais de segurança em longo prazo são necessários para confirmar a significância clínica desses achados, já que a maioria dos relatos descreveu apenas eventos adversos leves e moderados (Alsaad & Koren, 2014).

4. Considerações Finais

Apesar de poucos estudos, o tratamento da SLG se mostra mais benéfico quanto mais precoce for iniciado e algumas medicações, como a Fenfluramina que trouxe resultados positivos para o desenvolvimento neurológico da criança, enquanto a polifarmácia e a terapia que visa apenas interromper as crises epilépticas mostrou um pior resultado, pelos efeitos adversos vistos como a piora dos distúrbios de comportamento e a sedação. Portanto, mais estudos são necessários para tratar esses pacientes com maior segurança e fazendo a prevenção de complicações neurológicas já conhecidas, do surgimento de novos distúrbios e do agravamento de transtornos pré-existentes.

Para pesquisas futuras, sugere-se explorar mais o tratamento cirúrgico nesses pacientes, como as cirurgias ressectivas e que fazem estimulação cerebral, a fim de ter um melhor controle dessas crises epilépticas e minimizar as consequências no desenvolvimento neurológico, para que essas crianças tenham uma melhor qualidade de vida.

Referências

- Alexander, D., Campos Jr., D. & Lopez, F. A. (2014). *Tratado de pediatria*. 2. Ed. Manole.
- Alsaad, A. M. S., & Koren, G. (2014). Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(6), 1264–1271. <https://doi.org/10.1111/bcp.12479>
- Arzimanoglou, A., José Alexandre Ferreira, Satlin, A., Mendes, S., Williams, B., Critchley, D., Schuck, E., Hussein, Z., Kumar, D., Shobha Dhadda, & Bibbiani, F. (2016). Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: An interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(3), 393–402. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.015>
- Arzimanoglou, A., José Alexandre Ferreira, Satlin, A., Olhaye, O., Kumar, D., Shobha Dhadda, & Bibbiani, F. (2019). Evaluation of long-term safety, tolerability, and behavioral outcomes with adjunctive rufinamide in pediatric patients (≥ 1 to < 4 years old) with Lennox-Gastaut syndrome: Final results from randomized study 303. *European Journal of Paediatric Neurology*, 23(1), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.09.010>
- Brigo, F., Jones, K., Eltze, C., & Matricardi, S. (2021). Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003277.pub4>
- Conceicao, H. C. da, Salino, A. V., Queiroz, A. K. de S., Ribeiro, E. de O. A., Soares, K. S., & Prestes, G. B. de R. (2017). Síndrome de Lennox-Gastaut: relato de caso. *Archives of health investigation*, 6(2). <https://doi.org/10.21270/archi.v6i2.1805>

- Cross, J. H., Auvin, S., Falip, M., Striano, P., & Arzimanoglou, A. (2017). Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>
- Dalic, L. J., Aaron, Bulluss, K. J., Thevathasan, W., Roten, A., Leonid Churilov, & Archer, J. S. (2021). DBS of Thalamic Centromedian Nucleus for Lennox–Gastaut Syndrome (ESTEL Trial). *Annals of Neurology*, 91(2), 253–267. <https://doi.org/10.1002/ana.26280>
- Dibué, M., Greco, T., Spoor, J. K. H., Tahir, Z., Specchio, N., Hänggi, D., Steiger, H., & Kamp, M. A. (2020). Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143(5), 497–508. <https://doi.org/10.1111/ane.13375>
- Hahn, C. D., Jiang, Y., Villanueva, V., Zolnowska, M., Arkilo, D., Hsiao, S., Asgharnejad, M., & Dlugos, D. (2022). A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticostat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox–Gastaut syndrome (ELEKTRA). *Epilepsia*, 63(10), 2671–2683. <https://doi.org/10.1111/epi.17367>
- Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.* (n.d.). <https://doi.org/10.20453/rnp.v8i12.3337>
- Sampaio, R., & Mancini, M. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1), 83–89. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552007000100013>
- Se Hee Kim, Han Som Choi, Chung Mo Koo, Joo, B.-R., Byung Joo Park, Hae Kook Lee, Joon Soo Lee, Heung Dong Kim, & Hoon Chul Kang. (2022). Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy. *The Journal of Clinical Neurology*, 18(5), 547–547. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.547>
- Knupp, K. G., Scheffer, I. E., Ceulemans, B., Sullivan, J. E., Nickels, K. C., Lagae, L., Guerrini, R., Zuberi, S. M., Nabbout, R., Riney, K., Shore, S., Agarwal, A., Lock, M., Farfel, G. M., Galer, B. S., Gammaitoni, A. R., Davis, R., & Gil-Nagel, A. (2022). Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0829>
- Knupp, K. G., Scheffer, I. E., Berten Ceulemans, Sullivan, J., Nickels, K. C., Lieven Lagae, Guerrini, R., Zuberi, S. M., Nabbout, R., Riney, K., Agarwal, A., Lock, M., Dai, D., Farfel, G., Galer, B. S., Gammaitoni, A. R., Polega, S., Davis, R. L., & António Gil-Nagel. (2022). Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*, 64(1), 139–151. <https://doi.org/10.1111/epi.17431>
- Kopciuch, D., Fliciński, J., Steinborn, B., Winczewska-Wiktor, A., Paczkowska, A., Zaprutko, T., Ratajczak, P., Nowakowska, E., & Kus, K. (2022). Pharmacoeconomics Aspects of Antiepileptic Drugs in Pediatric Patients with Epilepsy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(12), 7517. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127517>
- Morita, D., A., & Glauser, T., A. (2013). Lennox –Gastaut and related syndromes. *Pediatric epilepsy*. 213-22.
- Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., Shirasaka, Y., Takayama, R., Takano, H., & Iyoda, K. (2014). Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Research*, 108(9), 1627–1636. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.08.019>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & McGuinness, L. A. (2021). PRISMA 2020 Explanation and elaboration: Updated Guidance and Exemplars for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, 372(160). NCBI. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Panda, P. K., Sharawat, I. K., Dawman, L., Panda, P., Kasinathan, A., & Rathaur, V. K. (2022). Efficacy and Tolerability of Lacosamide in Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 13(01), 032–042. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740580>
- Privitera, M., Bhathal, H., Wong, M., Cross, J. H., Wirrell, E., Marsh, E. D., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Villanueva, V., Checketts, D., Knappertz, V., & VanLandingham, K. (2021). Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, 62(5), 1130–1140. <https://doi.org/10.1111/epi.16878>
- Zhang, L., Wang, J., & Wang, C. (2021). Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox–Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(3), 305–313. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15072>