

Eficácia da estimulação do nervo vago (VNS) no tratamento de pacientes com síndrome de lennox-gastaut (LGS): uma revisão sistemática

Efficacy of vagus nerve stimulation (VNS) in the treatment of patients with lennox-gastaut syndrome (LGS): a systematic review

DOI:10.34117/bjdv8n5-200

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Mikaele de Souza Sales

Acadêmica do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP 63.180-000

E-mail: mikaele.souza@aluno.ufca.edu.br

Matheus de Menezes Bezerra Leite

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP 63.180-000

E-mail: matheusmbleite@gmail.com

Robson Caetano Guedes Assunção

Acadêmico do curso de Medicina

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP 63.180-000

E-mail: robson.guedes@aluno.ufca.edu.br

Lucas Lopes Grangeiro

Docente em Semiologia e Preceptor do Internato de Clínica Médica

Instituição: Universidade Federal do Cariri (UFCA)

Endereço: Rua Divino Salvador, 284, Barbalha – CE, CEP 63.180-000

E-mail: lucas_grangeiro@hotmail.com

RESUMO

A Estimulação do Nervo Vago (VNS) tem sido utilizada na tentativa de reduzir a frequência de crises convulsivas e melhorar a qualidade de vida em pacientes refratários à terapia medicamentosa na Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), uma encefalopatia grave que apresenta caracteristicamente múltiplos padrões convulsivos e resistência a diversas drogas antiepilépticas. Esta revisão sistemática objetiva avaliar os resultados descritos da VNS no manejo da LGS. Foram utilizados os descritores DeCS “Vagus Nerve Stimulation” e “Lennox Gastaut Syndrome” para uma pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed restrita aos trabalhos publicados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2021, encontrando-se um total de 21 publicações; destes, apenas 4 atenderam aos critérios de inclusão deste estudo, com outros 14 trabalhos sendo incluídos a partir da análise das referências dos estudos selecionados inicialmente. Foram selecionados trabalhos contendo informações sobre a frequência de crises convulsivas antes e após a implantação do dispositivo. Alguns estudos relataram redução acima de 50%, na

frequência diária de crises convulsivas após a VNS, além de melhoria na qualidade de vida e bem-estar dos pacientes, acima de 85% em alguns casos. No entanto, apesar dos casos relatados de redução na frequência de crises convulsivas, com baixo risco de complicações perioperatórias, a VNS ainda apresenta resultados inconclusivos quanto ao controle de determinados tipos convulsivos.

Palavras-chave: vns, epilepsia, síndrome de lennox-gastaut.

ABSTRACT

Vagus Nerve Stimulation (VNS) has been used in an attempt to reduce the frequency of seizures and improve quality of life in patients refractory to drug therapy in Lennox-Gastaut Syndrome (LGS), a severe encephalopathy that characteristically presents with multiple patterns. seizures and resistance to various antiepileptic drugs. This systematic review aims to assess the reported results of VNS in the management of LGS. The DeCS descriptors “Vagus Nerve Stimulation” and “Lennox Gastaut Syndrome” were used for a search in the MEDLINE/PubMed database restricted to works published between January 2009 and December 2021, finding a total of 21 publications; of these, only 4 met the inclusion criteria of this study, with another 14 studies being included based on the analysis of the references of the studies initially selected. Studies containing information on the frequency of seizures before and after implantation of the device were selected. Some studies have reported a reduction of more than 50% in the daily frequency of seizures after VNS, in addition to an improvement in the quality of life and well-being of patients, above 85% in some cases. However, despite the reported cases of reduced frequency of seizures, with a low risk of perioperative complications, VNS still presents inconclusive results regarding the control of certain seizure types.

Keywords: vns, epilepsy, lennox-gastaut syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) é uma forma rara de encefalopatia epiléptica da infância composta por padrões variados de crises epilépticas e retardo do desenvolvimento cognitivo que normalmente não possui melhora significativa com tratamento medicamentoso, correspondendo a aproximadamente 2 a 5% de todas as epilepsias infantis. Dano cerebral difuso é o responsável pela maioria dos casos; encontram-se, inclusive, em cerca de 10 a 30% dos casos, anormalidades estruturais focais ou multifocais visíveis à ressonância magnética. Possui achados eletroencefalográficos típicos (complexos lentos ponta-onda de projeção difusa e predomínio anterior e atividade rápida paroxística generalizada), o que demonstra um mecanismo de base comum, apesar de em cerca de 25% dos casos não haver uma etiologia bem definida (ARCHER et al., 2014).

Somente cerca de 6,7% a 13,7% dos indivíduos adquirem a meta de nulidade de crises convulsivas com a farmacoterapia (KATAGIRI et al., 2016). Em consequência

disto, recorre-se a outras abordagens terapêuticas para reduzir a frequência diária de crises epiléticas. Uma das formas de tratamento utilizadas atualmente consiste na Terapia de Estimulação Vagal ou *Vagus Nerve Stimulation (VNS)*, já que uma cirurgia ressectiva do foco epileptogênico raramente é um método viável nesses pacientes (ASADI-POOYA, 2018) por não ser possível firmar um único foco e sim um acometimento difuso (ARCHER et al., 2014; ASADI-POOYA, 2018). A VNS consiste em implantes cirurgicamente posicionados no subcutâneo da parede torácica que transmitem impulsos elétricos via eletrodos fixados ao nervo vago, tendo sido tópico de grande interesse no intuito de reduzir o uso de drogas antiepiléticas e controlar as crises recorrentes (PIÑA-GARZA et al., 2017).

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura acerca da eficácia da VNS no tratamento de pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut. O trabalho foi executado seguindo as seguintes etapas: a) planejamento e formalização, b) condução e execução e c) sumarização.

A questão norteadora do estudo consistiu em: “A Estimulação do Nervo Vago promove resultados positivos no controle de crises convulsivas em pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut?” A coleta de dados ocorreu entre janeiro de 2009 e dezembro de 2021, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Vagus Nerve Stimulation” e “Lennox Gastaut Syndrome”, além do termo booleano “AND” para uma pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed. Foram encontrados um total de 21 publicações; destes, apenas 4 atenderam aos critérios de inclusão deste estudo, com outros 14 trabalhos sendo incluídos a partir da análise das referências dos estudos selecionados inicialmente.

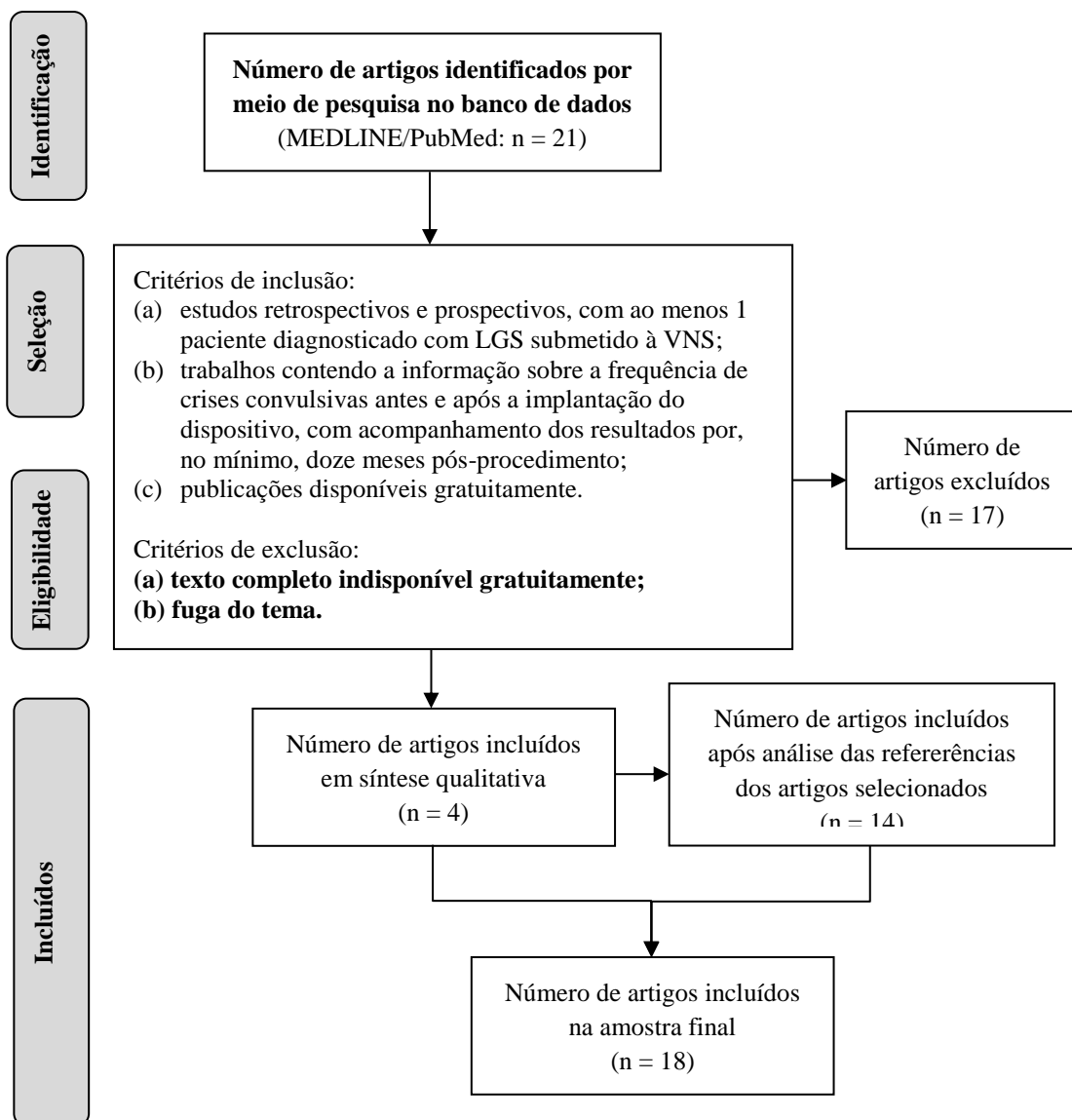
Os critérios de inclusão consistiram em: (a) estudos retrospectivos e prospectivos, com ao menos 1 paciente diagnosticado com Síndrome de Lennox-Gastaut submetido à VNS; (b) trabalhos contendo a informação sobre a frequência de crises convulsivas antes e após a implantação do dispositivo, com acompanhamento dos resultados por, no mínimo, doze meses pós-procedimento e (c) publicações disponíveis gratuitamente. Os critérios de exclusão foram: (a) texto completo indisponível gratuitamente; (b) fuga do tema. Após a seleção dos trabalhos, realizou-se a análise dos dados acerca da frequência de crises convulsivas antes e após a implantação da VNS. Os dados foram compilados na

ferramenta computacional Planilhas Google e analisados, sendo o produto final desta análise apresentado de forma narrativa.

3 RESULTADOS

Na busca de dados foram encontrados um total de 21 publicações, entretanto, após a devida análise, foram selecionados 18 trabalhos, sendo 4 provenientes da pesquisa inicial e outros 14 provenientes da análise das referências dos estudos selecionados inicialmente. A figura 1 fornece uma visão geral do processo de análise dos trabalhos para a obtenção da amostra final.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa bibliográfica e critérios de inclusão/exclusão dos artigos analisados.



Fonte: Os autores (2022).

Os resultados produzidos por meio da análise dos trabalhos selecionados encontram-se sintetizados nas tabela 1.

TABELA 1: Compilado dos trabalhos com análise da frequência de crises convulsivas antes e após a VNS.

Autor e Ano	Amostra	Principais Achados
KATAGIRI et al., 2016	10 pacientes com LGS, com idade de 3 a 30 anos, que foram submetidos à corpus calosotomia (CC) e à VNS subsequente.	Resultados cirúrgicos, particularmente no que diz respeito à eficácia da VNS nas taxas de redução de diferentes tipos de crises residuais após CC mostraram que 60% dos pacientes tiveram uma resposta satisfatória, acima de 50%, de redução de frequência para todos os tipos convulsivos após VNS, incluindo 20% que tiveram controle absoluto de crises após 12 meses de acompanhamento pós-procedimento, sendo que 83% do conjunto responsivo eram pacientes que não obtiveram controle satisfatório em qualquer tipo convulsivo com CC previamente realizada. Nenhum paciente mostrou resposta eficaz a <i>drop attacks</i> causados por crises atônicas, com controle regular nos casos de crises de ausência atípicas (25% do espaço amostral com resposta eficaz). A capacidade de diálogo mostrou-se um marcador de predição à resposta ao tratamento com VNS, demonstrando que a habilidade de conversar preservada antes do procedimento se relacionou positivamente à resposta clínica.
CUKIERT et al., 2013	24 pacientes com LGS ou fenótipo LGS-like.	Houve melhora em até 50% nas medidas de qualidade de vida em 83% dos pacientes no grupo, incluindo uma melhoria da atenção em 87,5%. Um total de 20 das 24 crianças (83%) obtiveram controle eficaz em pelo menos 1 tipo de convulsão, com resposta absoluta – livre do tipo convulsivo – em 69% dos pacientes que apresentavam convulsão do tipo tônico-clônico generalizada. Não se obteve, entretanto, resposta satisfatória (<50% de redução de frequência) nas convulsões atônicas ou em crises do tipo tônicas. Do grupo analisado, 5 dos 6 pacientes com histórico de calosotomia obtiveram boa resposta ao VNS e todos os pacientes com passado de ressecção de lobo frontal obtiveram resposta significativa. Dos não-responsivos (N=4), metade apresentava o diagnóstico de Esclerose Tuberosa.
CUKIERT et al., 2013	20 pacientes que realizaram VNS na Clínica de Epilepsia de São Paulo, excluindo-se etiologias específicas.	O método foi eficaz no controle da frequência de convulsões tônico-clônicas generalizadas, crises de ausência atípicas e mioclônicas, mas foi pouco eficaz no controle de crises tônicas e atônicas. Em 85% dos pacientes, obteve-se uma resposta positiva na melhora da qualidade de vida e da atenção.
KOSTOV; KOSTOV; TAUBØLL, 2009	30 pacientes com LGS no <i>Oslo University Hospital</i> .	O estudo, com duração de 52 meses, tendo como parâmetros investigados o número total de crises e seus diferentes tipos, mostrou que com a VNS foi obtida uma melhora média de 60,6% do total de crises, com 66% dos pacientes apresentando resposta satisfatória e 1 caso de controle absoluto das convulsões. Teve o melhor controle nas crises atônicas (80,8%) e tônicas (73,3%). Houve ainda melhora na atenção em 76,6% dos pacientes e diminuição da duração de crises em 73,3% do grupo analisado.
HAJNSEK et al., 2011	11 pacientes com epilepsia farmacorresistente, dos quais 3 foram diagnosticados com LGS, no <i>Zagreb University Hospital Centre</i> .	O único paciente observado que obteve controle total de convulsões pós-VNS foi um paciente com LGS. Neste mesmo estudo, os pacientes que obtiveram boa resposta nos primeiros três meses pós-procedimento foram relacionados diretamente com boa resposta a longo-prazo.
CERSÓSIMO et al., 2011	20 pacientes portadores de LGS submetidos à terapia por VNS no	Um total de 85% do grupo obteve redução de, no mínimo, 50% da frequência de convulsões (sem ampla especificação dos tipos convulsivos atingidos), com conseqüente melhora em performance e qualidade de vida e com boa tolerabilidade em todos os pacientes analisados. Houve maior

	<i>Zagreb University Hospital Centre.</i>	redução no número de <i>drop attacks</i> com melhora progressiva no decorrer do tempo, mas não houve diferença na resposta clínica quando comparados os casos de causa conhecidas ou desconhecidas, com histórico de Síndrome de West ou mesmo com histórico de calosotomia. O paciente com LGS com associação a hamartoma hipotalâmico foi um dos que obteve melhor resposta no estudo analisado.
OROSZ et al., 2014	347 crianças, com faixa etária de 6 meses a 17,9 anos, submetidas à intervenção por VNS.	Os dados mostraram que aos 6, 12 e 24 meses após o implante da VNS, 32,5%, 37,6% e 43,8%, respectivamente, dos pacientes tiveram $\geq 50\%$ de redução na frequência basal de crises do tipo de convulsão predominante em cada caso.
CERSÓSIMO et al., 2011	64 pacientes pediátricos com epilepsias refratárias (34 homens e 30 mulheres), com características eletroencefalográficas e clínicas compatíveis com LGS, no <i>Hospital de Niños</i> .	Dentre esses pacientes, 30 casos mostraram melhora significativa no controle das crises, com redução na frequência de pelo menos 50%. Uma boa resposta clínica foi evidente precocemente e a eficácia melhorou progressivamente com a duração do tratamento até 36 meses. Em um número significativo de pacientes, redução da gravidade das crises, menor tempo de recuperação e de permanência hospitalar também foram observados. A VNS foi bem tolerada em todos os pacientes.

Fonte: Os autores (2022).

4 DISCUSSÃO

Na Síndrome de Lennox-Gastaut, em resultado à condição de difícil controle das crises convulsivas, a maioria dos pacientes tem sua independência comprometida, pois além do atraso cognitivo não incomumente grave, há também associação com distúrbios comportamentais e psiquiátricos (VERROTTI et al., 2018), tais como Distúrbio do Espectro Autista e Transtorno de Déficit de Atenção. Tais pacientes fazem uso de múltiplos medicamentos antiepilépticos, o que requer um aumento dos custos globais do tratamento (PIÑA-GARZA et al., 2017; VERROTTI et al., 2018).

Um percentual dos portadores da síndrome não possui todos os critérios diagnósticos estabelecidos no momento da avaliação, o que dificulta a ação precoce na doença, sendo estabelecida apenas após anos de acompanhamento médico, de modo que apesar de o diagnóstico ser tipicamente feito entre 2 e 5 anos, cerca de 10 a 16% dos pacientes foram diagnosticados após os 8 anos de idade (ASADI-POOYA, 2018). Em um estudo longitudinal prospectivo envolvendo 22 crianças, 19 delas tiveram o diagnóstico de LGS somente após um período médio de 1,9 anos após o diagnóstico de epilepsia inicialmente realizado (BERG; LEVY; TESTA, 2018).

Várias mutações já foram associadas à LGS (BILLAKOTA et al., 2019; TERRONE et al., 2014; CAI et al., 2019), inclusive em indivíduo sem qualquer histórico familiar de distúrbios neurológicos (BILLAKOTA et al., 2019). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório que atua no sistema nervoso central e está relacionado ao controle de excitabilidade neurológica, além de regular o tônus muscular, sendo o seu

receptor o principal alvo de drogas antiepilépticas. Seu desarranjo, pois, relaciona-se diretamente com o fenótipo epileptiforme. Mutações no transportador de GABA tipo 1 (GAT-1) encontrado em pacientes com LGS, por exemplo, reduziram a captação e expressão de GABA na superfície celular, dificultando sua sinalização neuronal (CAI et al., 2019). Polimorfismos do gene GABA1, que se relacionam à expressão gabaérgica, amplificam a susceptibilidade para o desenvolvimento de LGS, além de intensificar a resistência a várias drogas antiepilépticas moduladoras de ação do GABA, demonstrando sua importância na tipificação do status da síndrome (BHAT et al., 2018).

A convulsão do tipo tônica é a mais prevalente, sendo considerada um requisito para se concluir o diagnóstico da síndrome (ARCHER et al., 2014; ASADI-POOYA, 2018; VERROTTI et al., 2018). É um tipo súbito de convulsão, em que o paciente abruptamente enrijece a musculatura e cai ao solo, o que o põe em risco de traumas, principalmente craniofaciais. São geralmente simétricas, em contraste às crises assimétricas unilaterais ou bilaterais, características de origem focal (KATAGIRI et al., 2016). Os achados eletroencefalográficos de atividade rápida paroxística generalizada (GPFA) são típicos do paciente com LGS e assemelham-se bastante à atividade elétrica das convulsões tônicas, o que leva a pensar que a atividade cerebral anômala aciona conexões cerebrais relacionados à ativação destas crises, justificando sua prevalência (ARCHER et al., 2014). Não obstante, a GPFA relaciona-se ao sono, principalmente ao sono não-REM, sendo este um fator que dificulta a correta coleta de dados pelos cuidadores/familiares, subestimando a frequência diária das crises.

O segundo tipo mais comum na síndrome são as crises de ausência atípicas, de difícil percepção, sendo necessária uma monitorização através de eletroencefalograma para o seu correto diagnóstico. Há ainda as crises conhecidas tipicamente como “*drop attacks*”, que são quedas súbitas resultantes de praticamente qualquer categoria convulsiva, tipicamente crises atônicas, tônicas e mioclônicas, que afetam bastante a qualidade de vida do paciente e ocorrem em mais da metade dos portadores de LGS. Entretanto, são também observadas em outras síndromes epiléticas. Outros tipos de crises convulsivas, tais como crises tônico-clônicas generalizadas ou clônicas unilaterais também são comumente relatadas, mas costumam aparecer mais frequentemente após tempo de avanço da doença (ASADI-POOYA, 2018).

Nesta revisão, os trabalhos mostraram predomínio da eficácia da VNS em alguns tipos de crises convulsivas. Estudo realizado no *Oslo University Hospital* (KOSTOV; KOSTOV; TAUBØLL, 2009), de significativa relevância devido grande amostra

populacional e longo tempo de acompanhamento dos pacientes, mostrou uma redução de 60,6% do total de crises, com 66% dos pacientes apresentando resposta satisfatória e 1 caso de controle absoluto das convulsões, demonstrando que a terapia por VNS tem resultados satisfatórios em estudos a longo prazo. No entanto, o melhor controle ocorreu nas crises atônicas (80,8%) e tônicas (73,3%), o que contrapõe os resultados da maioria dos outros estudos (KATAGIRI et al., 2016; CUKIERT et al., 2013; CUKIERT et al., 2013), nos quais houve redução de crises tônico-clônicas generalizadas, mas pouca eficácia no controle de crises atônicas e tônicas.

Em estudo clínico do *Zagreb University Hospital Centre* (HAJNSEK et al., 2011), o único paciente que obteve controle total de convulsões pós-VNS foi um paciente com LGS. Um outro trabalho (OROSZ et al., 2014) mostrou que aos 6, 12 e 24 meses após o implante da VNS, um total de 32,5%, 37,6% e 43,8% dos pacientes, respectivamente, tiveram $\geq 50\%$ de redução na frequência basal de crises do tipo de convulsão predominante em cada caso. Tal redução progressiva na frequência basal de crises implica que a eficácia da terapia por VNS aumenta com o tempo decorrido do implante cirúrgico, com trabalhos mostrando que pacientes expostos a nível máximo de estímulo tolerável, obtiveram resposta com melhora progressiva nos primeiros 12 meses (OROSZ et al., 2014), sugerindo que a duração da atividade estimuladora é um dos principais itens para a positividade de resposta, relacionando-se diretamente com o controle convulsivo. Dos pacientes que obtiveram pobre resposta, metade possuía descrição prévia de Esclerose Tuberosa, sugerindo a possibilidade de que etiologias e achados diagnósticos específicos poderiam prever a efetividade do procedimento, categorizando-os como candidatos promissores ou não (KATAGIRI et al., 2016; CERSÓSIMO et al., 2011; CERSÓSIMO et al., 2011).

Em um estudo de meta-análise (LANCMAN et al., 2013) a VNS mostrou-se eficaz na redução global da frequência de crises, com resultados semelhantes à calosotomia, exceto no tipo atônico, no qual apresentou baixa eficácia. A VNS foi ainda capaz de reduzir a frequência de convulsões mioclônicas em um estudo em que a calosotomia foi ineficiente (KATAGIRI et al., 2016). A calosotomia envolve necessariamente a etapa craniotomia e está relacionado a maior potencial de morbidade, como maior permanência hospitalar, necessidade de transfusão sanguínea e maior risco de infecção e afecções neurológicas pós-operatórias quando comparados à VNS. Mesmo pacientes que não obtiveram resposta satisfatória com a calosotomia, em geral apresentaram um bom controle das convulsões residuais com o uso de VNS, elucidando a possibilidade deste

procedimento como uma opção prévia à realização de outros procedimentos invasivos ou ainda como parte de terapias mistas para a obtenção de metas clínicas (KATAGIRI et al., 2016).

No primeiro estudo do *Hospital de Niños* (CERSÓSIMO et al., 2011), 85% dos pacientes obtiveram redução de no mínimo 50% da frequência de convulsões (sem ampla especificação dos tipos convulsivos atingidos), com conseqüente melhora em performance e qualidade de vida e com boa tolerabilidade em todos os pacientes analisados. Em outra pesquisa no mesmo hospital (CERSÓSIMO et al., 2011), os resultados em 46 pacientes com LGS mostraram melhora significativa no controle das crises em 30 casos, com redução na frequência de crises de pelo menos 50%, além de uma redução da gravidade das crises e menor tempo de recuperação e permanência hospitalar. Assim, não só a frequência como a gravidade das crises foi reduzida, o que melhora a qualidade de vida dos pacientes, pois resulta em menos visitas ao hospital e mais dias sem crises (SHAHWAN et al., 2009). A VNS possui ainda efeito positivo no humor, comportamento e atenção, muitas vezes independentemente da redução de crises.

Efeitos colaterais comuns foram encontrados nos estudos, tais como rouquidão, dor, tosse e alteração da voz e são bem descritos na literatura (KATAGIRI et al., 2016; CUKIERT et al., 2013; CUKIERT et al., 2013; CERSÓSIMO et al., 2011), incluindo piora da frequência de crises durante o escalonamento das emissões de potência elétrica; no entanto, são facilmente ajustáveis, obtendo regressão da piora em poucos dias, sendo bem tolerados pela grande maioria de pacientes em todos os estudos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Lennox-Gastaut caracteriza-se por múltiplos padrões convulsivos e resistência a diversas drogas antiepilépticas; desta forma, a VNS parece ser uma alternativa eficaz na melhora da qualidade de vida, atenção e bem-estar e na diminuição global da frequência de crises convulsivas, com baixo risco de complicação perioperatória. Apesar dos achados inconclusivos quanto ao controle das crises tônicas e atônicas, em alguns casos pode-se, inclusive, deixar o paciente livre de convulsões, sendo, entretanto, uma minoria dos casos em todos os estudos analisados. Um percentual, também minoritário, foi não-responsivo ao procedimento.

Na maioria dos estudos acerca da VNS na LGS, houve melhor controle de crises tônico-clônicas generalizadas, com menor eficácia no controle de crises atônicas e tônicas. Além disso, sugere-se que etiologias e achados diagnósticos específicos possam

predizer a efetividade do procedimento, porém, não há estudos suficientes para qualificá-los com precisão. A eficácia da VNS parece aumentar com o tempo decorrido do implante cirúrgico e a terapia mostrou-se bem tolerada pela maioria dos pacientes dos estudos.

Em síntese, a VNS tem se mostrado como uma boa opção na Síndrome de Lennox-Gastaut, seja antes da realização de outros procedimentos invasivos, ou mesmo como parte de terapias mistas para a obtenção de metas clínicas, com menor potencial de morbidade que a calosotomia. Apesar de ainda existirem controvérsias acerca do padrão de crises convulsivas que a VNS tende a reduzir em frequência diária, em geral os trabalhos mostram redução global na frequência e na gravidade das crises convulsivas, com melhora na qualidade de vida dos pacientes e menor número de hospitalizações.

REFERÊNCIAS

- 1) ARCHER, J. S. *et al.* Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. **Frontiers in neurology**, [s. l.], v. 5, p. 225, 2014.
- 2) ASADI-POOYA, A. A. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 403–414, 2018.
- 3) BERG, A. T.; LEVY, S. R.; TESTA, F. M. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: Focus on Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsia**, [s. l.], v. 59, n. 11, p. 2096–2105, 2018.
- 4) BHAT, M. A. *et al.* Association of GABAA Receptor Gene with Epilepsy Syndromes. **Journal of molecular neuroscience : MN**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 141–153, 2018.
- 5) BILLAKOTA, S. *et al.* Personalized medicine: Vinpocetine to reverse effects of GABRB3 mutation. **Epilepsia**, [s. l.], v. 60, n. 12, p. 2459–2465, 2019.
- 6) CAI, K. *et al.* A missense mutation in SLC6A1 associated with Lennox-Gastaut syndrome impairs GABA transporter 1 protein trafficking and function. **Experimental neurology**, [s. l.], v. 320, p. 112973, 2019.
- 7) CERSÓSIMO, R. O. *et al.* Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. **Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 787–792, 2011.
- 8) CERSÓSIMO, R. O. *et al.* Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. **Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 382–388, 2011.
- 9) CUKIERT, A. *et al.* A prospective long-term study on the outcome after vagus nerve stimulation at maximally tolerated current intensity in a cohort of children with refractory secondary generalized epilepsy. **Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 551–556, 2013.
- 10) CUKIERT, A. *et al.* Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. **Seizure**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 396–400, 2013.
- 11) HAJNSEK, S. *et al.* Vagus nerve stimulation in the treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy: our experiences. **Collegium antropologicum**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 755–760, 2011.
- 12) KATAGIRI, M. *et al.* Combined surgical intervention with vagus nerve stimulation following corpus callosotomy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. **Acta neurochirurgica**, [s. l.], v. 158, n. 5, p. 1005–1012, 2016.

- 13) KOSTOV, K.; KOSTOV, H.; TAUBØLL, E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsy & behavior : E&B**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 321–324, 2009.
- 14) LANCMAN, G. *et al.* Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. **Seizure**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 3–8, 2013.
- 15) OROSZ, I. *et al.* Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 10, p. 1576–1584, 2014.
- 16) PIÑA-GARZA, J. E. *et al.* Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsy & behavior : E&B**, [s. l.], v. 73, p. 46–50, 2017.
- 17) TERRONE, G. *et al.* A case of Lennox-Gastaut syndrome in a patient with FOXP1-related disorder. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 11, p. e116–e119, 2014.
- 18) VERROTTI, A. *et al.* The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. **Seizure**, [s. l.], v. 63, p. 17–25, 2018.