

VIGABATRINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST

Avaliação clínica e eletrencefalográfica em 13 pacientes

Adélia Maria de Miranda Henriques-Souza¹,
Luiz Ataíde Junior², Sílvia Gomes Laurentino³

RESUMO - Avaliamos a eficácia da vigabatrina (VGB) como monoterapia inicial para síndrome de West (SW), os seus efeitos colaterais e a evolução a curto prazo do eletrencefalograma (EEG), num estudo prospectivo, aberto e não controlado. A amostra foi de 13 lactentes atendidos entre outubro/2001 a setembro/2002 no ambulatório do IMIP ou em clínica privada. A dose média utilizada da VGB foi 118 mg/kg/dia. Houve supressão dos espasmos em 4 crianças (31%), controle parcial em 3 (23%), ausência de resposta em 5 (38%) e piora em 1 (8%). Dos 2 pacientes portadores de esclerose tuberosa, um ficou livre dos espasmos e o outro teve controle parcial. Efeitos colaterais ocorreram em 8 crianças (62%) e consistiram de irritabilidade, insônia, sonolência e agitação, sendo todos toleráveis. Ocorreu desaparecimento da hipsarritmia no segundo EEG em 6 crianças (46%), tendo 4 destas ficado livre dos espasmos. Nossos dados sugerem que a VGB é eficaz e bem tolerada como monoterapia inicial para a SW.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de West, hipsarritmia, vigabatrina.

Treatment of West syndrome with vigabatrin: clinical and electroencephalographic evaluation of 13 patients

ABSTRACT - We evaluated the efficacy of vigabatrin (VGB) as a first drug to be used as monotherapy for West syndrome (WS), its side effects and correlations with the electroencephalogram (EEG). The sample consisted of 13 infants examined between October 2001 and September 2002 at IMIP ambulatory patients' office or private clinic. Administration of vigabatrin was around 118 mg/kg/day. Suppression of spasms was obtained in 4 children (31%), partial control in 3 (23%), 5 of them did not present therapeutic response (38%) and just one (8%) got worse. On the two patients with tuberous sclerosis, one was seizure-free and in another there was partial control. Side effects happened in 8 children (62%) and consisted of irritability, insomnia, somnolence and agitation, and all of them have been well tolerated. The second EEG showed disappearance of hipsarrhythmia in 6 patients (46%). Four of these were seizure-free. We conclude that VGB is effective and well tolerated as initial monotherapy for WS.

KEY WORDS: West syndrome, hipsarrhythmia, vigabatrin.

A síndrome de West (SW) foi assim denominada em homenagem a William James West que fez a primeira descrição clínica da doença em 1841, baseado na observação clínica de seu próprio filho¹. Após mais de um século e com a introdução da eletrencefalografia (EEG), foi possível definir esta síndrome; Gibbs e Gibbs correlacionaram os espasmos infantis com o padrão interictal que denominaram de hipsarritmia². A SW consiste de tríade que combina um tipo particu-

lar de crise epiléptica denominada espasmo infantil, com padrão eletrencefalográfico característico denominado hipsarritmia, habitualmente acompanhados por parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). A incidência da SW varia entre 0,25 a 0,42/1000 nascidos vivos. A prevalência varia entre 0,14 e 0,19/1000 em crianças de 0-9 anos de idade. O pico de idade de início situa-se entre 4 e 6 meses. Aproximadamente 90% dos casos têm o início

Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira, Recife PE, Brasil (IMIP): ¹Neurologista Infantil, Doutoranda em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco, Recife PE, Brasil (UFPE); ²Neurologista e Neurofisiologista Clínico, Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Professor Adjunto de Neurologia da UFPE; ³Neurologista e Neurofisiologista Clínica, Mestre em Neuropsiquiatria pela UFPE.

Recebido 24 Março 2006, recebido na forma final 2 Agosto 2006. Aceito 4 Outubro 2006.

Dra. Adélia Henriques-Souza - Rua das Fronteiras 83 - 50070-170 Recife PE - Brasil. E-mail: adelianeuro@bol.com.br

dos espasmos no primeiro ano de vida. Há predomínio do sexo masculino, não havendo predomínio quanto a grupos raciais³. A SW é classificada pela International League Against Epilepsy (ILAE) no grupo de síndrome e epilepsia generalizada⁴. Pela nova proposta de classificação da ILAE é uma encefalopatia epiléptica, ou seja, uma condição na qual acredita-se que a atividade epileptiforme contribua para o distúrbio progressivo da função cerebral⁵. Quanto à etiologia, a SW pode ser classificada como sintomática (etiologia determinada) ou criptogênica (etiologia não determinada), tratando-se de uma consideração relativa, pois dependendo do aprofundamento da investigação e da sofisticação laboratorial empregada pode tornar-se sintomática. É discutível a existência da forma idiopática, cujos casos apresentariam DNPM normal antes do início da SW, espasmos simétricos, sem história clínica, sem dados de EEG ou de neuroimagem sugestivos de lesão cerebral. Além disso, apresentariam evolução benigna e o EEG demonstraria caracteristicamente o desaparecimento das espículas após injeção intravenosa de diazepam, com o reaparecimento da hipsarritmia entre os espasmos consecutivos⁶. Desde o primeiro resultado terapêutico favorável descrito em 1958 com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), corticóide tem sido uma terapia freqüentemente utilizada⁷. Apesar de sua comprovada eficácia (até 74% de controle dos espasmos), severos efeitos colaterais são associados a esta terapia: infecções, ganho excessivo de peso, hipertensão arterial, osteoporose, distúrbios hidroeletrólíticos, irritabilidade. A mortalidade chega a 4,9%^{8,9}. Várias outras drogas são utilizadas para SW: valproato de sódio¹⁰, nitrazepam¹¹, vitamina B6 em altas doses¹², topiramato¹³, todas com resultados parcialmente favoráveis.

A vigabatrina (VGB), é um composto estruturalmente análogo ao ácido gama-aminobutírico (GABA), que se liga de forma irreversível à enzima GABA-transaminase, permitindo assim o acúmulo de GABA no sistema nervoso central, maior atividade inibitória e supressão da atividade epileptiforme¹⁴. A VGB foi utilizada especificamente para SW por Chiron et al.¹⁵ em 1991, como terapia adjuvante a drogas antiepilépticas usuais. Neste estudo, 29 crianças (43%) evoluíram com completa remissão dos espasmos e desaparecimento da hipsarritmia no EEG. Appleton e Montiel-Viesca¹⁶ utilizaram a VGB em monoterapia em 15 lactentes com SW, obtendo cessação dos espasmos em 4 pacientes (26,6%) e melhora das crises em 7 pacientes (46,6%) nos primeiros 4 a 6 meses. Aicardi et al.¹⁷ realizaram um estudo multicêntrico na Europa em 192 lactentes. Supressão dos espasmos foi obtida em

68% dos lactentes. Ao final do estudo 96 lactentes (50%) permaneceram livres dos espasmos e em uso da VGB. Appleton et al.¹⁸ realizaram estudo duplo-cego, placebo-controlado, em 40 crianças com SW. Cada grupo de 20 crianças recebeu dose inicial de VGB ou de placebo de 50 mg/kg/dia, que era aumentada até o máximo de 150 mg/kg/dia em 48 horas. O estudo duplo-cego durou 5 dias, quando tornou-se aberto. Após 24 semanas da fase aberta do estudo, dos 36 pacientes que entraram, 15 (42%) ficaram livres dos espasmos com VGB em monoterapia. Os efeitos adversos da VGB são geralmente toleráveis e os mais freqüentemente observados são sonolência, irritabilidade, tontura, fadiga, tremores, parestesias, depressão, ataxia, agitação, amnésia, ganho de peso, confusão mental, diarreia, psicose¹⁴. Anormalidades no campo visual, em adultos, foi descrita a partir de 1997. Em crianças abaixo de 2 anos, ainda não há técnicas disponíveis de avaliação deste problema¹⁹.

Neste estudo, o objetivo foi avaliar a eficácia da VGB como monoterapia inicial para SW, seus efeitos colaterais e a evolução a curto prazo do EEG. Avaliamos também a correlação clínico-eletroencefalográfica, ou seja, se a melhora dos espasmos correspondeu ao desaparecimento da hipsarritmia no EEG.

MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 13 pacientes com diagnóstico de SW no período compreendido entre outubro de 2001 e setembro de 2002, encaminhados ao ambulatório especializado de Neurologia Infantil do Instituto Materno Infantil de Pernambuco - IMIP ou a clínica privada. Foi um estudo descritivo tipo série de casos.

Os critérios de inclusão necessários foram: espasmos infantis, padrão de hipsarritmia no EEG, involução ou atraso do DNPM (ADNPM), início dos espasmos antes dos 12 meses de vida, não ter recebido qualquer droga antiepiléptica (DAE) durante a introdução da VGB.

Todas as crianças eram reavaliadas semanalmente, até a realização do segundo EEG. Caso não houvesse supressão dos espasmos após o segundo EEG, a VGB era suspensa e iniciada outra DAE. Nos pacientes livres de crises a VGB era mantida e o paciente continuava o seguimento.

Todos os EEGs digitais foram realizados em clínica privada sob a supervisão de uma neurofisiologista clínica, em sono induzido por hidrato de cloral, utilizando-se o sistema internacional 10-20, referência padrão biauricular, montagens referenciais e bipolares. Cada paciente realizou 2 EEGs durante o estudo: o primeiro para o diagnóstico de SW e o segundo para avaliação do traçado após início da VGB, com média de 25 dias de intervalo entre os dois.

A dose de VGB variou entre 96 a 150 mg/kg/dia em duas tomadas diárias, por via oral. Nos casos em que houve referência de melhora parcial após a primeira semana, aumentou-se a dose na segunda semana.

A resposta à VGB foi avaliada através da observação clínica diária da criança pelos pais. De acordo com o resultado obtido em relação às crises, classificou-se a resposta clínica ao uso da VGB em: sem melhora; melhora parcial (quando os pais referiam menos de 5 espasmos por dia); supressão (ausência de espasmos ou de qualquer outro tipo de crise epiléptica); piora.

Considerou-se também o DNPM após o início da VGB, avaliando-se a melhora da interação social, além dos marcos esperados para a idade cronológica ou corrigida.

Os efeitos colaterais foram relatados espontaneamente pelos pais ou em resposta a perguntas diretas da examinadora aos mesmos.

Todos os pacientes realizaram exames de neuroimagem (2 tomografias axiais de crânio e encéfalo - TC e 11 ressonâncias magnéticas de encéfalo - RM).

A associação entre o desaparecimento da hipsarritmia e a melhora clínica foi testada pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP; todas as crianças foram incluídas no estudo mediante a assinatura do "Termo de consentimento livre e esclarecido" pelos pais.

RESULTADOS

Foram avaliadas 13 crianças com diagnóstico de SW, sendo 5 do sexo feminino (38%) e 8 do sexo masculino (62%). A idade das crianças variou de 5 meses a 19 meses (média 9,6 meses). A idade média do início dos espasmos variou de 3 a 12 meses (média 5,8 meses). Houve predomínio dos espasmos em flexão que ocorreram em 9 crianças (69%), seguidos pelos espasmos em flexão + quedas da cabeça, que ocorreram em 2 crianças (15%). Em uma criança os espasmos foram mistos (8%) e em outra só ocorreram quedas da

cabeça (8%). Em três crianças os espasmos infantis associaram-se a outros tipos de crises: parciais complexas e gelásticas. O DNPM já era previamente comprometido ao início dos espasmos infantis em 8 crianças (62%). Todas as 5 crianças que tinham DNPM normal, apresentaram involução do DNPM após o início dos espasmos (Tabela 1).

Quanto à etiologia, 8 crianças (62%) eram portadoras de paralisia cerebral: caso 1 - meningite aos 3 meses; caso 4 - prematuridade + encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada; caso 6 - sem dados, adotado; caso 8 - prematuridade + gemelaridade + deficiência de glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD); caso 10 - RNT-GIG + hipoglicemia neonatal + convulsões neonatais; caso 11 - encefalopatia hipóxico-isquêmica severa; caso 12 - prematuridade + más condições de nascimento (nasceu dentro de veículo); caso 13 - encefalopatia hipóxico-isquêmica moderada + síndrome de aspiração meconial. Dois lactentes tinham esclerose tuberosa, uma criança era portadora de síndrome VACTERL (*vertebral anomalies + anal atresia + cardiovascular anomalies + tracheoesophageal fistula + esophageal atresia + renal anomalies + limb anomalies*) e outra de autismo-like. Portanto, 12 crianças (92%) foram classificadas como sendo portadoras de SW sintomática e uma criança (caso 2) como SW idiopática, pois não tinha etiologia definida, ficou livre dos espasmos espontaneamente e tinha exame neurológico e TC normais (Tabela 2).

A resposta clínica observada em relação às crises foi: melhora parcial em 3 pacientes (23%), supressão em 4 (31%), sem melhora em 5 (38%) e piora em um

Tabela 1. Distribuição por sexo, idade, início dos espasmos, tipos de espasmos e DNPM nos 13 casos de síndrome de West.

Caso	Sexo	Idade	Início dos espasmos (m)	Tipo de espasmos	DNPM prévio
1	F	6m 11d	5	Flexão	Alterado
2	M	5m 4d	5	Flexão	Normal
3	M	9m 8d	6	Flexão	Alterado
4	M	14m 8d	8	Mistos	Alterado
5	F	9m 18d	8	Quedas da cabeça	Normal
6	M	11m 13d	3	Flexão	Alterado
7	F	7m 2d	4	Flexão	Alterado
8	F	13m 8d	7	Flexão	Normal
9	M	19m 4d	12	Flexão	Normal
10	M	6m 7d	5	Flexão	Normal
11	F	5m 12d	5	Flexão + quedas da cabeça	Alterado
12	M	9m 18d	3	Flexão	Alterado
13	M	7m 8d	5	Flexão + quedas da cabeça	Alterado

F, feminino; M, masculino; m, meses; d, dias; DNPM, desenvolvimento neuropsicomotor.

Tabela 2. Etiologia, classificação da síndrome de West e resultados dos exames de neuroimagem.

Caso	Etiologia ou condição associada	Classificação	TC ou RM
1	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada
2	–	Idiopático	Normal
3	Esclerose tuberosa	Sintomático	Alterada
4	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada
5	Esclerose tuberosa	Sintomático	Alterada
6	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada
7	Síndrome VACTERL	Sintomático	Alterada
8	Paralisia cerebral	Sintomático	Normal
9	Autismo-like	Sintomático	Alterada
10	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada
11	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada
12	Paralisia cerebral	Sintomático	Normal
13	Paralisia cerebral	Sintomático	Alterada

TC, tomografia axial computadorizada (crânio e encéfalo); RM, ressonância magnética (encéfalo).

Tabela 3. Descrição dos resultados do 1º e 2º EEG (sono): resposta clínica e dose de VGB e intervalo de tempo entre os EEG.

Caso	1º EEG				2º EEG				Resposta à VGB	Dose de VGB	Δt 1º e 2º EEG
	Data	Hipsarritmia	Fusos	Descargas	Data	Hipsarritmia	Fusos	Descargas			
1	06/11/01	fragmentada	assíncronos	multifocais	22/11/01	AUSENTE	síncronos	multifocais	não melhorou	130 mg/kg/d	16 dias
2	06/11/01	fragmentada	assíncronos	–	03/12/01	fragmentada	assíncronos	fronto temporais à direita	não melhorou	116 mg/kg/d	27 dias
3	04/12/01	fragmentada	assíncronos	centro temporais à esquerda	17/12/01	fragmentada	assíncronos	centro temporais à esquerda	MELHORA PARCIAL	126 mg/kg/d	13 dias
4	08/10/01	fragmentada	síncronos	–	09/11/01	AUSENTE	síncronos	Centro-temporais à direita	SUPRESSÃO	139 mg/kg/d	31 dias
5	03/12/01	fragmentada	–	–	10/12/01	AUSENTE	síncronos	–	SUPRESSÃO	106 mg/kg/d	7 dias
6	06/12/01	fragmentada	–	–	20/12/01	fragmentada	–	fronto temporais à direita e frontal a esquerda	SUPRESSÃO	100 mg/kg/d	14 dias
7	14/03/02	fragmentada	–	–	23/04/02	fragmentada	–	–	não melhorou	150 mg/kg/d	39 dias
8	23/05/02	fragmentada	–	–	09/07/02	AUSENTE	–	–	SUPRESSÃO	120 mg/kg/d	45 dias
9	07/05/02	fragmentada	síncronos	–	23/05/02	fragmentada	síncronos	–	não melhorou	101 mg/kg/d	16 dias
10	05/07/02	fragmentada	síncronos	fronto parietais à direita	15/08/02	AUSENTE	EEG em vigília	–	MELHORA PARCIAL	104 mg/kg/d	10 dias
11	05/08/02	fragmentada	síncronos	–	22/08/02	fragmentada	–	–	não melhorou	104 mg/kg/d	17 dias
12	01/08/02	fragmentada assimétrica	–	fronto parietais à direita	29/08/02	fragmentada assimétrica	–	fronto parietais à direita	piorou	96 mg/kg/d	28 dias
13	30/08/02	fragmentada	assíncronos	frontal à direita	10/09/02	AUSENTE	assíncronos	multifocais	MELHORA PARCIAL	129 mg/kg/d	11 dias

Δt, intervalo de tempo; –, ausente.

paciente (8%). Portanto, 7 crianças (54%) responderam à VGB. Destas, 5 (71%) também melhoraram as suas performances cognitivas e, coincidentemente, todas elas tinham sido encaminhadas precocemente para reabilitação com equipe multidisciplinar. As duas crianças (casos 6 e 8) que evoluíram para *autismo-like* não conseguiram ser reabilitadas em clínica especializada.

Efeitos adversos ocorreram em 8 crianças (62%) e consistiram de irritabilidade, insônia, sonolência e agitação, todos toleráveis. Tais efeitos foram restritos às primeiras 48 horas da introdução da droga.

Comparando-se o primeiro e o segundo EEG das crianças observou-se: desaparecimento da hipsarritmia em 6 crianças (46%) e melhora clínica em 5 delas (83%). Não ocorreu piora do EEG em nenhum caso. Das 5 crianças que não responderam à VGB, 4 delas (80%) tiveram persistência da hipsarritmia (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A SW, conhecida há mais de 150 anos, continua com o mesmo estigma: sabe-se o que a caracteriza, desconhece-se o seu mecanismo fisiopatogênico e o tratamento é até certo ponto ainda empírico. Apesar dos inúmeros trabalhos descritos na literatura, não há uniformidade para o tratamento ideal. A instituição de um tratamento precoce, com o objetivo de se conseguir a supressão dos espasmos, visa à obtenção de melhor performance neuropsíquica, pois a SW é uma epilepsia catastrófica da infância que se associa a altíssima morbidade (deficiência mental, epilepsia severa, traços autísticos).

Das 7 crianças que responderam à VGB, 5 delas melhoraram a parte cognitiva: voltaram a sorrir, melhoraram o seguimento visual e a coordenação olhos-mão, a vocalização e a interação social. Embora alguns pacientes ainda exibam crises, os parâmetros cognitivo e de comportamento melhoraram após o uso da VGB. Tal efeito especial é inexplicado²⁰. De todas as 7 crianças (54%) que responderam, a referência de melhora se deu nas primeiras 24 horas do início da VGB; dentre as duas crianças com esclerose tuberosa, em uma ocorreu supressão dos espasmos e na outra melhora parcial reproduzindo a excelente resposta descrita na literatura²¹. Apesar do pequeno número de pacientes (4=31%) que ficaram livres de crises, todos eram portadores de SW sintomática e a literatura demonstra variações de melhora entre 27% a 59% para tais casos²².

Apesar da correlação direta entre o desaparecimento da hipsarritmia no segundo EEG e a melhora

clínica observada em 5 casos, isto não pode ser demonstrado estatisticamente pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

Todos os efeitos colaterais observados nos pacientes foram toleráveis e restritos às primeiras 48 horas do início da droga. O mais temido efeito adverso, que é a constrição do campo visual por retinopatia gabaérgica, não pode ser avaliado em lactentes. Apesar de este fato ter motivado a não liberação da VGB nos Estados Unidos, a droga é amplamente utilizada em outros países.

Sem dúvida, ocorreram avanços nas duas últimas décadas com respeito ao diagnóstico e manuseio da SW e isto relaciona-se diretamente aos avanços tecnológicos nas áreas bioquímicas, farmacológicas e no campo da neuroimagem. Apesar de todo este avanço não existe um tratamento adequado da SW, pois em virtude de erros metodológicos nenhum deles mostra maior eficácia de uma droga sobre as outras²³.

Apesar do reduzido tamanho da amostra, os resultados aqui obtidos sugerem que a VGB seja utilizada como monoterapia inicial para SW, seja ela idiopática, criptogênica ou sintomática, pois é excelente alternativa para um país subdesenvolvido como o nosso (comparando o custo com o ACTH e a facilidade de aquisição no comércio), reforçando a opinião dos trabalhos vigentes sobre o assunto em nosso país²⁴⁻²⁶. Além desta vantagem, os seus efeitos colaterais são toleráveis e a resposta à droga pode ser rapidamente avaliada. É imprescindível frente a um caso de SW o encaminhamento da criança, o mais precocemente possível, para reabilitação com equipe multidisciplinar com o objetivo de preservar o status cognitivo do lactente.

REFERÊNCIAS

1. West WJ. Peculiar infantile convulsions. *Lancet* 1841:724-725.
2. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography. *Epilepsy*, vol II. Cambridge: Addison-Wesley, 1952:24-30.
3. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:355-364.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
5. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:1-9.
6. Dulac O, Plouin P. Cryptogenic/idiopathic West syndrome. In Dulac O, Chugani HT, Dalla Bernardina B. Infantile spasms and West syndrome. London: Saunders, 1994:232-243.
7. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de cas d'hipsarythmie de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Belg* 1958; 130-141.
8. Riikonen R, Donner M. ACTH therapy in infantile spasms: side effects. *Arch Dis Childhood* 1980;55:664-672.
9. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38: 1270-1274.

10. Siemes H, Spohr HL, Michael T, Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: results of a prospective study. *Epilepsia* 1988;29:553-560.
11. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G, et al. Infantile spasms: comparative trial of nitrazepam and corticotropine. *Arch Neurol* 1986;43:1107-1110.
12. Pietz J, Benninger C, Schäfer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia* 1993;34:757-763.
13. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39:1324-1328.
14. Gherpelli JLD. Vigabatrina: potencialização GABAérgica por meio da inibição enzimática irreversível. In Yacubian EMT. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Lemos Editorial, 2001:136-141.
15. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:52-59.
16. Appleton RE, Montiel-viesca F. Vigabatrin in infantile spasms: why add on? *Lancet* 1993;341:962.
17. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: an European retrospective survey. *Epilepsia* 1996;37:638-642.
18. Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, Shaw DE. Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40:1627-1633.
19. Harding GFA, Spencer EL, Wild JM, Conway M, Bohn RL. Field-specific visual-evoked potentials identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology* 2002;58:1261-1265.
20. Snead OC, Chiron C. Medical treatment. In Dulac O (ed). *Infantile spasms and West syndrome*. London: Saunders, 1994:244-256.
21. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin on the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999;14:71-74.
22. Fejerman N, Cersosimo R, Caraballo R, et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:161-165.
23. Hancock E, Osborne JP, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001;23:624-634.
24. Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, et al. West syndrome: clinical and electroencephalographic follow up of 70 patients and response to the adrenocorticotrophic hormone, prednisone, vigabatrin, nitrazepam and valproate. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:683-690.
25. Rotta NT, Silva AR, Ohlweiler L, Riesgo R. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in patients with West syndrome and tuberous sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:988-990.
26. Moraes MHP, Montenegro MA, Franzon RC, Ávila JO, Guerreiro MM. Efficacy and tolerability of vigabatrin in West syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:469-473.