

EFEITO DE MEDICAMENTOS SOBRE TIPOS ELETROCLÍNICOS DE CRISES EPILEPTICAS NA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

*JOSÉ GERALDO SPECIALI **
*MICHEL PIERRE LISON ***

No presente trabalho estudaremos as influências de tratamentos sobre o quadro clínico de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut e que apresentavam mais de um tipo de crise epiléptica, de incidência diária.

Essa pesquisa foi desenvolvida no decorrer de levantamento efetuado no ambulatório de Neurologia quando nos propusemos estudar os resultados terapêuticos obtidos em pacientes com encefalopatias epiléticas graves. Fomos surpreendidos ao verificar que, em alguns, a introdução ou elevação das dosagens de drogas anticomiciais provocava piora da síndrome epilética e, às vezes, surgimento de estado de mal crônico de ausência. Em outros, a retirada ou redução das dosagens de medicações era seguida por diminuição do número e/ou da intensidade das manifestações epiléticas. Observamos, ainda, falta de uniformidade nas respostas terapêuticas: melhora ou piora de determinada manifestação epilética ocorria com o uso de um só medicamento. Tornou-se evidente, de imediato, que os esquemas terapêuticos antiepiléticos clássicos não podiam ser integralmente aplicados na síndrome de Lennox-Gastaut.

Tendo verificado a insuficiência de dados na literatura sobre os efeitos da administração de drogas nos diversos tipos de epilepsia da síndrome de Lennox-Gastaut planejamos o presente trabalho com as finalidades de estudar as alterações produzidas, no quadro clínico, por determinadas medicações e estabelecer contidas terapêuticas nos vários tipos de crises epiléticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Nossa casuística consta de 39 pacientes (Tabela 1) que apresentaram síndrome de Lennox-Gastaut antes dos 7 anos de idade e que foram selecionados entre 68 seguidos no Ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. A caracterização da síndrome foi feita de acordo com os critérios clínicos e eletroencefalográficos (EEG) estabelecidos por Gastaut e col⁹. A seleção dos pacientes foi baseada na capacidade dos pais ou responsáveis em adquirir e ministrar com regularidade as diversas medicações prescritas e observar o número e características das manifestações epiléticas. Insistiu-se sobre a necessidade de vigilância contínua, tendo sido excluídos os casos em que o poder de observação ou o interesse pela evolução do quadro não foi satisfatório

Os pacientes apresentavam, no mínimo, dois tipos de crises epiléticas por dia, no início do seguimento. Usamos a nomenclatura das crises adotada em trabalho anterior 25.

O seguimento clínico—EEG foi realizado em regime de ambulatório. Os dois ou três primeiros retornos foram semanais e os seguintes mensais. A avaliação das características e frequência das crises foi realizada através da descrição pormenorizada feita, a cada retorno, por dois ou mais familiares e da observação pessoal de manifestações epiléticas. Foram anotados os aspectos clínicos, o número diário e os horários de maior frequência das crises. A avaliação do número e da intensidade das manifestações, antes e durante as diversas fases do tratamento, foi realizada através de um diário feito pelos familiares em maior contato com a criança. O controle domiciliar revelou-se, em levantamentos preliminares, mais eficaz que o efetuado nas enfermarias, pelo serviço de enfermagem.

Caso	Nome	Registro	Sexo	Início da síndrome	Primeiro exame	Tempo de seguimento
1	AMR	88433	F	6 a 9 m	9 a	3 a 4 m
2	AB	28696	M	2 a	2 a 3 m	8 a
3	AMT	76358	M	1 a 10 m	1 a 10 m	4 a
4	DIC	131247	F	5 a 8 m	6 a 2 m	2 a 1 m
5	FSS	71968	M	1 a 4 m	1 a 8 m	6 a 2 m
6	MFS	70319	F	2 a	4 a 2 m	7 a
7	RAL	76851	F	1 a 8 m	2 a 2 m	4 a 10 m
8	SPS	91641	M	2 a 8 m	2 a 8 m	2 a 5 m
9	AMB	53838	F	11 m	3 a	2 a 9 m
10	VON	82012	F	3 a 2 m	6 a	2 a
11	MAR	56282	M	6 a 7 m	9 a	4 a 4 m
12	AAC	Div	M	3 a 3 m	3 a 3 m	2 a 6 m
13	ACM	103781	M	6 a 8 m	7 a	4 a 8 m
14	IBCS	78806	F	4 a 2 m	7 a 6 m	2 a 6 m
15	JRP	110992	M	6 a 9 m	8 a	1 a 8 m
16	LACJ	Div	M	2 a 5 m	5 a 7 m	1 a 10 m
17	MRS	121180	F	3 a 6 m	4 a 6 m	1 a
18	MAA	122192	M	3 a 3 m	3 a 9 m	1 a 10 m
19	MEC	127287	M	3 a 7 m	4 a	2 a 1 m
20	OCS	53513	M	3 a 2 m	7 a	1 a 11 m
21	SAS	121006	F	2 a 6 m	3 a	11 m
22	MM	133127	M	5 a 8 m	5 a 10 m	4 a 4 m
23	CAM	64882	M	indeterminado	1 a 4 m	9 a 8 m
24	LDQ	81506	M	5 a	5 a	2 a 7 m
25	LESR	64550	M	1 a 8 m	2 a 11 m	3 a 10 m
26	ROG	Div	F	2 a 6 m	3 a 7 m	9 m
27	RMF	115445	F	2 a 9 m	2 a 9 m	1 a 1 m
28	NAN	130584	M	1 a 8 m	2 a 3 m	5 a 8 m
29	RAC	78727	F	1 a 2 m	3 a 1 m	1 a 9 m

Tabela 1 — Iniciais, número de registro sexo, idades do início da síndrome de Lennox-Gastaut e do primeiro exame clínico-neurológico e tempos de seguimento. Legenda: Div = diverso; M = masculino; F = feminino; a = ano (s); m = mês (es).

Os exames EEG foram realizados em aparelho Grass, modelo VI de 8 canais, com eletrodos colocados segundo as posições aconselhadas pela Federação Internacional de Eletrencefalografia e Neurofisiologia Clínica 13. A velocidade do papel de registro EEG foi de 3 cm por segundo e a constante de tempo utilizada foi de 0,05 segundos. O ganho utilizado foi o de 50 uV por 7 mm de deflexão. Em casos de potenciais superiores a 200 uV o ganho foi reduzido. Os traçados foram obtidos em vigília quando possível e/ou sob sono induzido por barbitúricos (secobarbital sódico, 10 mg/kg de peso corporal).

Na descrição dos EEG adotamos a terminologia proposta pelo Comitê da Federação Internacional de Eletrencefalografia e Neurofisiologia Clínica 27.

Todos os pacientes foram submetidos a exames radiológicos simples de crânio e do líquido céfalo-raqueano. Exames de urina, hematológicos e análises bioquímicas de sangue (glicemia, calcemia) foram feitos periodicamente.

PLANEJAMENTO CLÍNICO-TERAPÊUTICO

O planejamento clínico-terapêutico usado está em acordo com os princípios enunciados pela "Commission on Antiepileptic Drugs" da Liga Internacional contra a Epilepsia 5 e pela secção de Epilepsia da "U.S. Food and Drugs Administration 22", para testes clínicos de drogas antiepilépticas.

Foi avaliada a ação de medicamentos sobre as crises tônicas, tônico-clônicas, clônicas, mioclono-atônicas ou abalos mioclônicos, atônicas e ausências atípicas.

As medicações utilizadas foram fenobarbital, primidona, difenilhidantoína diazepam, nitrazepam, clonazepam, dipropilacetato de sódio e ACTH, por serem as mais indicadas no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut.

Todos os pacientes, exceto um, recebiam no início do seguimento clínico-EEG, medicações antiepilépticas (pelo menos um derivado benzodiazepínico e fenobarbital).

Visando determinar o efeito de cada droga sobre os diversos tipos de crises epiléticas usou-se o seguinte procedimento: se o paciente estivesse medicado com mais de dois antiepilépticos, retirava-se em prazo não inferior a duas semanas, um medicamento por vez para observar as modificações na frequência e/ou intensidade dos diversos tipos de crises; havendo piora, a droga era reintroduzida; a seguir, acrescentava-se uma das medicações que estavam sendo testadas e anotavam-se as alterações produzidas no quadro epilético; se o paciente não apresentasse melhora satisfatória, a medicação era substituída por outra; guardou-se um intervalo mínimo de uma semana entre a retirada de um medicamento e a administração de outro, para evitar somação de efeitos terapêuticos.

Consideram-se apenas as modificações das manifestações epiléticas ocorridas no primeiro mês de cada mudança do esquema terapêutico em virtude da possibilidade de alterações espontâneas do quadro clínico-EEG.

Os derivados benzodiazepínicos foram administrados cada 6 a 8 horas. A dose diária de nitrazepam não excedeu a 1 mg/kg de peso corporal e a de clonazepam a 0,1 mg/kg. A dose diária de fenobarbital, não excedeu a 5 mg/kg de peso corporal, a de difenilhidantoína a 8 mg/kg, a de dipropilacetato de sódio a 20 mg/kg e, a de primidona, a 25 mg/kg. Essas dosagens foram administradas por via oral, divididas em duas ou três tomadas.

A dose diária de ACTH variou de 20 a 40 unidades administradas por via intramuscular, por período não superior a 40 dias, sendo depois substituída por doses equivalentes e decrescentes de prednisona, por duas a quatro semanas.

As doses dos medicamentos foram mantidas dentro dos limites individuais de tolerância, evitando-se sonolência exagerada, que poderia dificultar a avaliação do número e intensidade das crises.

Baseados nos resultados obtidos por Lison e Speciali 20, indicando diazepam e nitrazepam para o tratamento das ausências, crises atônicas e mioclono-atônicas da vigília, esses derivados benzodiazepínicos foram prescritos até às 18 horas. Barbitúricos,

difenilhidantoina, clonazepam e dipropilacetato de sódio, indicados para as crises tônicas, de maior incidência durante o sono, foram administrados em doses mais elevadas ao deitar.

RESULTADOS

Definimos da seguinte forma as respostas terapêuticas: controle da manifestação (C); melhora, ou seja, diminuição superior a 50% da frequência e/ou intensidade da crise (M); piora, ou seja, aumento superior a 50% da frequência e/ou intensidade da manifestação (P); aparecimento de outros tipos de crises epilêpticas durante o tratamento (D); inalterada, ou seja, diminuição ou aumento inferior a 50% da frequência e/ou intensidade da manifestação (I). O resultado terapêutico é considerado favorável quando há melhora ou controle de manifestações epilêpticas.

Os resultados obtidos na reintrodução de uma determinada medicação também foram considerados.

A simples observação dos resultados expostos na tabela 2, verifica-se ação, em geral, favorável do diazepam e nitrazepam sobre crises atônicas mioclono-atônicas e ausências atípicas e, desfavorável, principalmente do nitrazepam, sobre crises tônicas.

Os resultados obtidos, no entanto, não foram uniformes com o uso de diazepam e/ou nitrazepam.

Houve piora na incidência de crises tônicas com o diazepam em 5 pacientes (casos 1, 2, 3, 5 e 9), melhora em 2 (casos 1 e 29) e controle em 1 (caso 9). Durante o tratamento com tal droga foram observadas crises clônicas em 4 pacientes (casos 2, 3, 7 e 8). As crises mioclono-atônicas foram controladas pelo diazepam em três pacientes (casos 1, 6 e 9), melhoradas em um (caso 6) e apareceram durante o tratamento em um (caso 9). Houve controle de crises atônicas em 5 pacientes (casos 2, 3, 5, 8 e 9) e melhora em 2 (casos 3 e 7) e, controle de ausências atípicas em 2 (casos 1 e 9), melhora em 1 (caso 9), surgindo durante o tratamento em outros 2 (casos 5 e 9), com o uso de diazepam.

Com o nitrazepam surgiram crises tônicas, durante o tratamento, em 8 pacientes (casos 5, 7, 13, 15, 17, 18, 19 e 25), foram melhoradas em 5 (casos 1, 4, 10, 27 e 29) e controladas em 1 (caso 25). Houve melhora na incidência de crises clônicas em dois (casos 7 e 19) e aparecimento de crises tônico-clônicas em um (caso 17). Com tal medicamento houve controle das crises mioclono-atônicas em 4 (casos 5, 24, 27 e 29) e melhora em 7 (casos 1, 6, 12, 19, 23, 25 e 28). Crises atônicas foram controladas com o uso de nitrazepam em 8 (casos 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19 e 22), melhoradas em 4 (casos 8, 17, 21 e 27), surgindo durante o tratamento em 1 (caso 15). As ausências atípicas foram controladas em um (caso 7), melhoradas em três (casos 11, 19 e 20), surgindo durante o tratamento em um (caso 1).

Dos pacientes tratados com clonazepam, em 5 (casos 10, 15, 16, 19 e 25) obteve-se controle de crises tônicas, em 6 (casos 12, 13, 17, 18, 19 e 26) melhora e em 2 (casos 14 e 23) piora. Houve controle ou melhora de crises clônicas em 2 (casos 19 e 29). As crises mioclono-atônicas e ausências atípicas melhoraram ou pioraram, havendo maior número de resultados favoráveis em pacientes com crises mioclono-atônicas (casos 6, 13, 19 e 20) e atônicas (casos 14, 16, 17, 19 e 22) e maior número de resultados desfavoráveis naqueles com ausências atípicas (casos 10, 19 e 25).

Obteve-se controle de crises tônicas com barbitúricos em 2 pacientes (casos 7 e 17) e melhora em 4 (casos 1, 10, 13 e 18).

Com a difenilhidantoina obteve-se controle de crises tônicas em 10 (casos 3, 5, 8, 10, 14, 18, 19, 25, 26 e 28) e piora em 2 (casos 4 e 28).

Considerando-se as duas medicações houve maior número de resultados favoráveis nas crises tônico-clônicas e clônicas e desfavoráveis nas atônicas e ausências atípicas. Obteve-se, no entanto, controle de crises atônicas em um paciente (caso 16) e melhora das ausências atípicas em outro (caso 4) com a difenilhidantoina e em um (caso 14) melhora de ausências atípicas com o fenobarbital.

	DIAZEPAM			NITRAZEPAM			CLONAZEPAM			BARBITÚRICOS			DIFENIL HIDANTOINA			DIPROPILACETATO DE SÓDIO			ACTH					
	C	M	I	C	M	I	C	M	I	C	M	I	C	M	I	C	M	I	C	M	I	C	M	I
TÔNICA	•	••	••	•	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	•	••	••	•	•	•
TÔNICO-CLÔNICA				•						•			•	••	••	•	•	••	•	•	•	•	•	•
CLÔNICA							•	•	•	••	•	•	••	••	•	••	••	•						
MIOCLONO ATÔNICA	••	•	••	••	••	••	••	••	•	••	••	••	•	••	••	•	••	••	••	••	•			•
ATÔNICA	••	••	•	••••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••	••••	••	••	••••	••	••	••	••	••
AUSÊNCIA	••	•	••	•	••	••	•	••	••	•	•	••	•	•	••	••	••	••	•	••	•	•	•	•

Tabela 2 — Resultados obtidos com as medicações usadas nos diversos tipos de crises epilêpticas, no primeiro mês de cada modificação do esquema terapêutico.
 Legenda: bolinhas pretas = número de respostas obtidas na introdução da droga; bolinhas claras = número de respostas obtidas na reintrodução da droga; C = controle da crise; M = melhora na incidência da crise, superior à 50%; I = melhora ou piora na incidência da crise, inferior à 50%; P = piora na incidência da crise, superior à 50%; D = crises surgidas durante o tratamento; * = fenobarbital e/ou primidona.

A incidência de crises mioclono-atônicas não foi modificada com o uso de barbitúricos ou difenilhidantoína.

Obteve-se maior número de resultados de melhora com o uso de dipropilacetato de sódio, havendo controle de manifestações tônicas em um paciente (caso 16 e em outro (caso 4), por duas vezes, de ausências atípicas.

Os resultados obtidos com o ACTH foram favoráveis nas crises atônicas e mioclono-atônicas e desfavoráveis nas tônicas e tônico-clônicas.

DISCUSSÃO

Há poucos estudos sobre a ação de drogas antiepilépticas nos diversos tipos eletroclínicos de epilepsia em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Os resultados se referem, via de regra, à ação das drogas sobre a incidência global das crises.

Gastaut e col.⁸ indicaram o uso de trinuride, difenilhidantoína e fenobarbital no tratamento de pacientes com crises tônicas. Lison¹⁸ escolheu nitrazepam, diazepam e trinuride para o tratamento de crises tônicas axiais, referindo melhores resultados com o nitrazepam. Preferiu o diazepam para as ausências atípicas e crises atônicas e o nitrazepam para as crises mioclônicas. Observou melhora passageira em paciente com crises atônicas tratado com trimetadiona e etilmetil-succinimida.

Nossos achados demonstram ação favorável do diazepam e nitrazepam sobre as crises mioclono-atônicas, atônicas e ausências atípicas; do clonazepam sobre as tônicas, clônicas, mioclono-atônicas e atônicas; dos barbitúricos sobre as tônicas e clônicas; da difenilhidantoína sobre as tônicas e tônico-clônicas; do dipropilacetato de sódio sobre as tônicas e ausências atípicas; e do ACTH sobre as mioclono-atônicas e atônicas.

Na epilepsia generalizada primária, o uso de medicações anticomiciais pode desencadear o aparecimento ou aumentar a incidência de manifestações de sentido oposto ao de seu campo de ação predominante^{3, 4, 23, 30} ou modificar a qualidade dos distúrbios epiléticos não convulsivos (substituição de ausências típicas por ausências com perda de tono pelo uso de clordiazepóxido⁶ ou por crises atônicas pelo uso de succinimidas e derivados benzodiazepínicos²⁴).

Com base em uma única observação de síndrome de Lennox-Gastaut, Lison e col.¹⁹ verificaram que as manifestações epiléticas não convulsivas foram sensíveis às drogas anti-pequeno mal ao passo que as anti-grande mal atuavam sobre as crises convulsivas. A administração isolada de determinada medicação era, via de regra, seguida por recrudescimento das manifestações epiléticas por ela não beneficiadas.

Lison e Speciali²¹ observaram incidência de crises generalizadas não convulsivas "malignas" (atônicas, estados de mal de ausência atípica) e instalação de síndrome de Lennox-Gastaut em crianças epiléticas tratadas com a associação fenobarbital-difenilhidantoína.

Apesar do elevado número de publicações recentes sobre aspectos terapêuticos da síndrome de Lennox-Gastaut, não temos conhecimento de outras refe-

rências sobre agravamento de crises epiléticas causado por tratamentos antimiciais. Nossos achados evidenciam elevada incidência de ações desfavoráveis: do diazepam sobre as crises clônicas e tônicas, do nitrazepam sobre as tônicas, dos barbitúricos sobre as atônicas, da difenilhidantoina sobre as atônicas e ausências atípicas, e do ACTH sobre as tônicas e tônico-clônicas. A precipitação de crise clônica pelo diazepam e não pelo nitrazepam estaria relacionada com a maior ação antimicliônica do nitrazepam^{1, 17, 18}.

Estudos clínicos mostram haver grande polimorfismo das crises em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut^{25, 26}. É frequente a associação, em sequência ou não, de diversas manifestações convulsivas e não convulsivas, durante um só episódio epilético. Tal riqueza de manifestações dificulta a terapêutica da síndrome. Com base na observação de efeitos favoráveis ou desfavoráveis de drogas sobre as diversas crises epiléticas, não indicamos esquemas rígidos, mas adaptados aos tipos de manifestações e ao horário de maior incidência. Obtivemos melhores resultados com a introdução de medicações consideradas "específicas" e/ou redução de outras. Usamos associações de drogas com campos de ação diferentes, nas menores dosagens possíveis, e evitamos a elevação indiscriminada da posologia de uma única droga. Poucos pacientes se beneficiaram com a elevação das dosagens. Observações pessoais, não publicadas, mostram que a inutilidade, ou mesmo a contra-indicação de esquemas terapêuticos com doses elevadas de uma ou várias drogas, não se limita a pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Obtivemos melhora de crises parciais com sintomatologia elaborada diminuindo a posologia de drogas antiepiléticas usualmente indicadas para tais manifestações.

Os mecanismos envolvidos na piora de síndromes epiléticas com o uso de dosagens elevadas de uma única droga ou de esquemas terapêuticos múltiplos não estão, ainda, inteiramente esclarecidos. Destaca-se o papel da sonolência ou do sono provocado pela sedação excessiva no desencadeamento de crises parciais de origem temporal¹⁰, de estados tóxicos por difenilhidantoina com aparecimento ou recrudescimento de manifestações epiléticas convulsivas¹⁶ ou não convulsivas "malignas", precursoras de epilepsia polimorfa e rebelde²¹. O metabolismo de determinada droga pode se modificar na presença de outras: aumento do catabolismo da difenilhidantoina induzido pelo fenobarbital¹⁰ e diminuição pelo sultiam^{11,12}. O clonazepam, desprovido de ação anti-tônica nos testes experimentais com eletrochoque máximo, potencializa o efeito antitônico do fenobarbital e da difenilhidantoina¹⁴. Observamos, em nossos pacientes, melhores resultados nas crises tônicas com o uso da associação difenilhidantoina-clonazepam, embora com a desvantagem de facilitar o aparecimento de crises não convulsivas.

São conhecidos efeitos "paradoxais" na epilepsia generalizada primária: controle de crises tônico-clônicas por drogas anti-pequeno mal e de ausências por drogas anti-grande mal¹⁵. Estes efeitos podem ser compreendidos com base nos resultados da experimentação animal. Os anti-epiléticos agem, via de regra, tanto nos testes com metrazol (efeito anti-pequeno mal) como nos com eletrochoque máximo (efeito anti-grande mal)^{2, 28, 29, 31}.

Oservamos efeitos “paradoxais” em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. O nitrazepam diminuiu a incidência de crises tônicas em 5 pacientes, controlou em um e desencadeou crises atônicas, por 2 vezes, em outro. A difenilhidantoina controlou crises atônicas em um paciente e aumentou a frequência de crises tônicas em dois.

RESUMO

Analizamos os resultados terapêuticos obtidos com o uso de diferentes drogas (diazepam, nitrazepam, clonazepam, difenilhidantoina, barbitúricos — fenobarbital e primidona —, dipropilacetato de sódio e ACTH) em 29 pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. Discutimos a ação de cada droga sobre as crises epilêpticas (tônicas, tônico-clônicas, clônicas, mioclônicas ou mioclono-atônicas, atônicas e ausências atípicas) durante o primeiro mês de cada esquema terapêutico. Delimitamos os campos de ação específica de cada medicação e verificamos a possibilidade de reduzir a incidência de crises epilêpticas retirando ou diminuindo as dosagens das drogas administradas.

SUMMARY

Effect of antiepileptic drugs on electroclinical types of epileptic seizures in Lennox-Gastaut syndrome

The therapeutics results with the use of different drugs (diazepam, nitrazepam, clonazepam, diphenylhydantoin, barbiturates — phenobarbital and primidone —, sodium dipropylacetate and ACTH) in twenty-nine patients with Lennox-Gastaut syndrome are carefully analysed. The effect of each drug on seizures (tonic, tonic-clonic, clonic, myoclonic or myoclonic-atonic, atonic and atypical absences) during the first month of each treatment is discussed. The “specific” use of each drug on the various forms of epileptic seizures is determined and the possibility of crisis control with reduction of the drugs dosage is verified.

REFERENCIAS

1. BALDWIN, R.; KENNY, T. & SEGAL, J. — The effectiveness of nitrazepam in a refractory epileptic populations. *Current Therap. Res.* 11:413, 1969.
2. BOYER, P.A. — Anticonvulsant properties of benzodiazepines. *Dis. Nerv. Syst.* 27:35, 1966.
3. BROWNE, T.R. & PENRY, J.K. — Benzodiazepines in the treatment of epilepsy: a review. *Epilepsia (Amst.)* 14:277, 1973.
4. BUCHTHAL, F. & LENNOX-BUCHTHAL, M.A. — Phenobarbital: relation of serum concentration to control of seizures. *In Anti-Epileptic Drugs*. Ed. por D.M. Woodbury, J.K. Penry e R.P. Schmidt. Raven Press, Publishers, New York, 1972, pages 335.
5. COMMISSION ON ANTIEPILEPTIC DRUGS OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY — Principles for clinical testing of antiepileptic drugs. *Epilepsia (Amst.)* 14:451, 1973.
6. COURJON, J. & FAVEL, P. — L'aspect électrographique des crises akinétiques. *Rev. Neurol. (Paris)* 105:211, 1961.

7. GASTAUT, H. & BROUGHTON, R. — Epileptic Seizures. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1972.
8. GASTAUT, H.; ROGER, J.; QUACHI, S.; TIMSIT, M. & BROUGHTON, R. — An electroclinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia* (Amst.) 4:15, 1963.
9. GASTAUT, H.; ROGER, J.; SOULAYROL, R.; TASSINARI, C.A.; REGIS, H. & DRAVET, C. — Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "Petit Mal Variant") or Lennox Syndrome. *Epilepsia* (Amst.) 7:139, 1966.
10. GORDON, N. — Why does the medical treatment of epilepsy sometimes fail? *In* *Epilepsy*. Ed. por P. Harris e C. Mawdsley. Churchill Livingstone, New York, 1974, pag. 187.
11. HANSEN, J.M.; KRISTENSEN, M. & SKOVSTED, L. — Sulthiame (Ospolot) as inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. *Epilepsia* (Amst.) 9:17, 1968.
12. HOUGHTON, G.W. & RICHENS, A. — Phenytoin intoxication induced by sulthiame a common clinical problem. *In* *Epilepsy*. Ed. por P. Harris e C. Mawdsley. Churchill Livingstone, New York, 1974, pag. 171.
13. JASPER, H.H. — The ten twent electrode system of the international federation. *EEG/Clin. Neurophysiol.* 10:371, 1958.
14. LECHAT, P.; BOISMARE, F.; STREICHENBEPGER, G. & D'ARMAGNAC, J. — Evaluation expérimentale des propriétés anti-épileptiques d'une nouvelle benzodiazépine: le RO 45-4023. *Thérapie* 25:893, 1970.
15. LENNOX, W.G. — *Epilepsy and Related Disorders*. Volume 2, Little Brown, Boston, 1960.
16. LEVY, L.L. & FENICHEL, G.M. — Diphenylhydantoin actived seizures. *Neurology* (Minneapolis) 15:716, 1965.
17. LISK, E. & FORSTER, M. — Clinical study of a new benzodiazepine as an anti-convulsant agent. *J. New Drugs* 3:241, 1963.
18. LISON, M.P. — Contribuição ao estudo de derivados benzodiazepínicos na epilepsia. Tese, Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, USP, 1968.
19. LISON, M.P.; MOURA RIBEIRO, M.V. & MEGA, D. — Complicação rara e reversível de síndrome convulsiva: hipotonia generalizada e alterações da atividade intelectual. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 25:30, 1967.
20. LISON, M.P. & SPECIALI, J.G. — Experiência nacional em terapêutica da síndrome de Lennox-Gastaut. V. Congresso Brasileiro de Neurologia e III Congresso Brasileiro de Eletrencefalografia e Neurofisiologia Clínica, São Paulo, 12-15 julho, 1972.
21. LISON, M.P. & SPECIALI, J.G. — Agravamento de epilepsias sob tratamento. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 31:283, 1973.
22. MILLICHAP, J.G. — Recommendations for clinical evaluation of anticonvulsant drugs: summary report of FDA. Washington, 24-25, agosto, 1967.
23. MIRIBEL, J.; FAVEL, P.; NIETO, M.; GERIN, P. & COURJON, J. — Situation nosologique des crises toniques axiales dans le cadre de l'épilepsie: à propos de 18 observations. *Rev. Neurol.* (Paris) 109:324, 1963.
24. OLLER-DAURELLA, L. — Comentarios a ciertos aspectos clínicos-EEG poco frecuentes de las crisis atónicas: los "status" atónicos y las ausencias com pérdida del tono postural unilateral. *Rev. Esp. Oto-Neuro-Oftalm. Neuroc.* 27:303, 1968.
25. SPECIALI, J.G. — Contribuição ao estudo das manifestações epilêpticas da síndrome de Lennox-Gastaut. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1973.
26. SPECIALI, J.G. & LISON, M. P. — Estados de mal epilêptico na síndrome de Lennox-Gastaut: aspectos clínicos. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 32:275, 1974.

27. STORM VAN LEUWEN, W.; BICKFORD, R.; BRAZIER, M.; KNOTT, J.P.; KUGLER, J.; LAIRY, G.C.; LOEB, C.; MAGNUS, O.; OLLER-DAURELLA, L.; PETSCHER, H.; SCHAWAB, R.; WALTER, W.G. & WIDEN, L. — Proposal for an EEG terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology. *EEG Clin. Neurophysiol.* 20:293, 1966.
28. SWINYARD, E.A. — Laboratory evaluation of antiepileptic drugs: review of laboratory methods. *Epilepsia (Amst.)* 10:107, 1969.
29. TOMAN, J.E.P. — Substâncias que atuam nos distúrbios convulsivos. *In As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* — L.S. Goodman e A. Gilman; 3ª ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1967, pag. 196.
30. TUCKER, W.M. & FORSTER, F.M. — Petit mal epilepsy occurring in status. *Arch. Neurol. Psychiat.* 64:823, 1950.
31. ZBINDEN, G. & RANDALL, L.O. — Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations. *Adv. Pharmacol.* 5:213, 1967.

Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica — Faculdade de Medicina USP — Caixa Postal 301 — 14100 Ribeirão Preto SP — Brasil.