

Os 50 Anos de Uso do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) no Tratamento da Síndrome de West: Revisão de Literatura e Protocolo da UNIFESP

Maria Durce Costa Gomes*, Eliana Garzon**, Américo C. Sakamoto***

Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (UNIPETE), Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Setor de Epilepsia Pediátrica

RESUMO

Introdução: A eficácia do ACTH no tratamento da Síndrome de West (SW) é extensivamente debatida na literatura, o mesmo ocorrendo em relação às doses, efeitos colaterais e protocolos de utilização. **Objetivo:** Revisar, analisar criticamente e discutir os achados das publicações mais recentes e relevantes relacionadas ao uso do ACTH no tratamento da SW. **Metodologia:** Pesquisou-se as bases de dados MEDLINE e PUBMED, utilizando-se as palavras-chave ACTH e WEST SYNDROME, período de 1997 a 2007. **Resultados:** Foram obtidos 96 títulos no MEDLINE e 158 no PUBMED, e dentre eles foram selecionados 22 publicações. Outros trabalhos anteriores ao período avaliado mas que apresentavam relevância especial no contexto desta revisão também foram incluídos. **Conclusões:** Há evidências de que o ACTH provavelmente apresente eficácia maior no controle imediato dos espasmos e da hipsarritmia. Entretanto, não há evidências concretas desta superioridade no longo prazo (controle de crises a longo prazo e interrupção ou prevenção de comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor).

Unitermos: ACTH, Síndrome de West, espasmos infantis, hipsarritmia.

ABSTRACT

The 50 years experience of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) use in West Syndrome: Literatura review and UNIFESP protocol

Introduction: It is extensively discussed in the literature the efficacy of ACTH in West Syndrome (WS) as well, dosage, best protocols and side effects. **Objective:** Analyze and discuss the most recent and relevant publication related to ACTH in patients with WS. **Methodology:** Literature publication was selected from MEDLINE and PUBMED between 1997 to 2007 using the following key words: "ACTH" and "West Syndrome". **Results:** 96 titles were referral at medline and 158 at pubmed. 22 were selected and previous studies with special relevance were also included. **Conclusions:** There are evidences that ACTH probably has efficacy for immediately control of spasms and hypsarrhythmia. There is no evidence about the efficacy of ACTH in long term concerning seizures control and prevent delayed developmental).

Key words: ACTH, West Syndrome, infantile spasms, hypsarrhythmia.

* Neurologista Pediátrica. Pós-Graduanda do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

** Professora Doutora, Coordenadora do Programa de Cirurgia de Epilepsia Pediátrica do Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

*** Professor Associado do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e Professor Afiliado do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

Received Dec. 20, 2007; accepted Jan. 25, 2008.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de West (SW), caracterizada pela ocorrência de espasmos infantis, hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, geralmente inicia-se entre 4 e 7 meses de idade e tem prognóstico reservado. Pode ser sintomática (comprometimento neurológico pré-existente ou etiologia definida) ou criptogênica (desenvolvimento normal antecedendo o início dos sintomas e etiologia indeterminada).⁵

Classicamente, desde o relato original de Sorel e Dusaucy-Bauloye em 1958,²⁰ admite-se que o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) é eficaz para o tratamento da SW. Subseqüentemente, vários outros estudos confirmaram a resposta satisfatória dos corticosteróides (ACTH ou prednisolona), principalmente para os casos de SW criptogênicos.⁴

A análise dos 50 anos de experiência clínica através da revisão sistematizada das diversas publicações da literatura, demonstrou que a despeito da introdução de inúmeras novas drogas antiepilépticas, o ACTH ainda é, provavelmente, a droga mais eficiente para o controle dos espasmos infantis e da hipsarritmia. Entretanto, vários aspectos importantes relacionados ao uso e eficácia do ACTH persistem indefinidos, como por exemplo, qual o melhor esquema terapêutico, quais doses, por quanto tempo e qual a eficácia de longo prazo. O objetivo desta revisão é analisar criticamente a literatura existente a respeito do uso de ACTH no tratamento da SW e descrever o protocolo implantado no Ambulatório de Epilepsia Infantil do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo.

METODOLOGIA

Com o objetivo de avaliar todos os estudos recentes relacionados ao tema e relatar o protocolo de ACTH para tratamento da SW na UNIFESP, a literatura foi selecionada a partir de pesquisa nas bases de dados MEDLINE e PUBMED utilizando-se os seguintes unitermos: "ACTH" e "West Syndrome".

A pesquisa foi restrita aos últimos 10 anos (1997-2007). Todos os artigos originais e de revisão, envolvendo terapia da SW com ACTH, incluindo eficácia, prognóstico e efeitos colaterais foram avaliados. Nesta revisão foram incluídos apenas os trabalhos nos quais o ACTH foi o objeto central do estudo.

Foram referidos 96 títulos no Medline e 158 no Pubmed, dentre eles 22 foram incluídos nesta revisão. Publicações anteriores ao período avaliado mas que tinham relevância especial no contexto desta abordagem também foram utilizadas.

RESULTADOS

1 O ACTH é eficaz na SW?

Dentre os diversos estudos da literatura, 59 a 100% dos pacientes evoluem com controle dos espasmos infan-

tis e entre 57 a 97% evoluem com desaparecimento da hipsarritmia. A eficácia demonstrada em estudos mais recentes, como o United Kingdom Infantile Spasms Study, realizado no Reino Unido, foi de 76% para o controle dos espasmos e 78% para a resolução da hipsarritmia, ao final de 14 dias de tratamento.^{17,18}

Em relação à percentagem de recidiva dos espasmos esta é de 9 a 62%.¹ A Academia Americana de Neurologia e a Sociedade de Neurologia Infantil recomendam o uso do ACTH para a resolução dos espasmos e da hipsarritmia, entretanto, não se tem ainda dados concretos de que o ACTH seja eficaz para o controle de crises no longo prazo, ou que ele seja eficiente para impedir o comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, uma vez que não está estabelecido que o controle precoce dos espasmos e o desaparecimento da hipsarritmia sejam suficientes para modificar o prognóstico final da SW.¹

Na revisão sistemática da Cochrane Collaboration¹⁰ obteve-se 14 estudos controlados e randomizados, considerados metodologicamente satisfatórios. Foram encontradas evidências de que o ACTH promove a resolução mais rápida dos espasmos quando comparado à vigabatrina (VGB). Entretanto, a diferença de tempo entre a introdução da droga até a resolução dos espasmos (ACTH versus VGB) aparentemente não modificou o prognóstico final na maioria dos pacientes.

Há dúvidas se para os pacientes sem qualquer lesão neurológica a evolução seria melhor com uso de ACTH ou não.¹¹ Evoluções clínicas diferentes são plausíveis, uma vez que SW tem etiologias diversas. O prognóstico a longo prazo, obviamente, está relacionado não apenas ao controle precoce das crises mas também à etiologia subjacente.

O ACTH também parece ser eficaz para o controle dos espasmos e da hipsarritmia mesmo em casos de SW de etiologia sintomática. Nestes casos alguns autores acreditam que as doses utilizadas devam ser mais elevadas.¹²

No Brasil, um estudo retrospectivo avaliando 70 pacientes demonstrou que o ACTH e a VGB foram as drogas mais eficazes para o controle da SW, com taxas de 68,7% e 60% respectivamente, de pacientes que atingiram controle clínico dos espasmos.²

2 O ACTH é o tratamento de 1ª escolha na SW?

Nos EUA cerca de 88% dos neurologistas pediátricos preconizam o uso do ACTH como primeira escolha para o tratamento da SW, independente da etiologia. No Reino Unido, a escolha do tratamento inicial é influenciada pela etiologia e a VGB é mais frequentemente utilizada como droga de primeira escolha¹. Na Finlândia, o ACTH também é recomendado por ser uma droga segura, com efeitos adversos bastante conhecidos, e em função da possibilidade dos efeitos colaterais serem atenuados com redução da dose e do tempo de tratamento.¹⁹

No Japão, a piridoxina permanece como a droga mais usada como primeira opção no tratamento da SW, seguida pelo valproato de sódio (VPA) e só depois o ACTH (terceira opção), em doses menores do que aquelas utilizadas nos EUA e Europa.^{1,22} Não há dados e levantamentos estatísticos sobre o uso do ACTH como droga de primeira linha no tratamento da SW em nosso país.

3 Qual a dose e duração do tratamento?

Desde o abandono do ACTH natural obtido de derivados bovinos, decorrente das preocupações relacionadas ao ressurgimento da encefalopatia espongiiforme na Europa, apenas o ACTH sintético (tetracosactide) vem sendo comercializado. O tetracosactide é um análogo do ACTH natural que contém os primeiros 24 aminoácidos.⁸ A dose de 1 mg de ACTH sintético corresponde a aproximadamente 40 UI do ACTH natural no tocante aos efeitos de estimulação do córtex da adrenal,²¹ o que implica que 0,01 mg/kg/dia de ACTH sintético equivaleria a 0,4 UI/kg/dia (aproximadamente 3 UI) de ACTH natural. Esta fórmula, entretanto, não pode ser indistintamente aplicada para o tratamento dos espasmos infantis, uma vez que o mecanismo de ação do ACTH neste caso permanece desconhecido.²¹

A ausência de padronização na literatura em relação a dose, tempo de uso e formulação (alguns centros usam ACTH natural, enquanto outros o ACTH sintético) dificulta imensamente a comparação dos resultados entre os diferentes centros. De um modo geral, doses de 110 a 150UI/m² são consideradas altas e dose de 20 UI/m² baixa.

A partir da observação de que pacientes criptogênicos responderiam a doses menores de ACTH, Heiskala e cols.¹² propuseram um protocolo individualizado baseado em doses escalonadas, começando com doses mais baixas (3UI/kg) para casos criptogênicos e maior duração do ciclo para casos sintomáticos. Outros autores não encontraram correlação entre a etiologia e resposta ao ACTH.⁹

Nos diferentes centros as doses variam de 40 a 240UI/dia.²³ Nos EUA o protocolo mais comum utiliza doses em torno de 40UI/dia durante 1 a 2 meses.¹ No Canadá preconiza-se 110UI/m² diárias por 2 semanas,⁶ no Reino Unido há esquemas com doses de 0,5mg/kg (40 UI) até 0,75mg (60UI) de ACTH sintético de liberação prolongada (tetracosactide depot), administrado em dias alternados. O período de tratamento varia de 2 a 4 semanas.¹⁷ No Japão foram realizados estudos visando determinar dose mínima eficaz, sendo que doses tão baixas quanto 0,01 a 0,005 mg/kg/dia de ACTH sintético já foram propostas.^{21,23} Estudos mais recentes sugerem doses de 0,0125 mg/kg/dia a 0,15mg/kg/dia de ACTH sintético, em doses diárias por 2 semanas, seguida de redução gradual (dias alternados por 2 semanas; 2 doses semanais por mais 15 dias e 1 dose se-

manal na última quinzena).²² Argumenta-se que a duração deve ser a menor possível¹³ e alguns sugerem ciclos de apenas 2 semanas para pacientes com SW criptogênica.¹¹

4 Quais os efeitos colaterais?

Efeitos colaterais decorrentes do uso de ACTH são freqüentes e relacionam-se à dose,¹³ estando mais associados às altas doses e/ou tratamentos prolongados. Geralmente, não é necessária a interrupção do tratamento já que os efeitos adversos são controláveis na maioria dos casos. Os mais freqüentes incluem a hipertensão arterial, irritabilidade e sintomas relacionados à função adrenal (aumento de peso, distúrbios hidroeletrolíticos, sinais ou Síndrome de Cushing). A Tabela 1 descreve os efeitos colaterais nas diferentes séries da literatura.

5 Comparação do ACTH com outras drogas

5.1 ACTH × corticosteróides

Estudos realizados no Reino Unido não conseguiram estabelecer diferenças entre prednisolona e ACTH.^{17,18} Há autores que defendem o uso da prednisona e a comparam com o ACTH.³ Os resultados deste estudo indicam uma eficácia comparável, o que é discordante de várias outras séries que comparam estas duas drogas. O estudo não foi randomizado, a escolha do tratamento foi efetuada pelos pais e a resposta (controle ou redução dos espasmos) foi referida pela família e não acompanhada pela realização do eletrencefalograma. Estes e outros problemas metodológicos comprometem a confiabilidade dos resultados.³ Por outro lado, meta-análise com avaliação do nível de evidência dos estudos comparativos concluiu que o ACTH é mais eficaz do que os corticósteróides.¹

5.2 ACTH × Vigabatrina

Há evidências de que a eficácia do ACTH é superior a da VGB, especialmente na fase aguda do tratamento.¹ Um estudo randomizado observou que o tratamento hormonal (ACTH ou prednisolona) é superior no controle imediato dos espasmos (até 14 dias de tratamento), entretanto, a longo prazo, os resultados parecem semelhantes.^{17,18}

Por outro lado, estudo canadense envolvendo 43 pacientes não encontrou diferenças significativas no controle dos espasmos entre as duas drogas, com melhor tolerabilidade da VGB.⁶ Outros dados comparativos entre VGB e ACTH demonstraram que a VGB foi eficaz em 49% de 426 pacientes e o ACTH em 58% de 451 pacientes.¹⁹ A taxa de recidiva ou comprometimento do desenvolvimento neurológico parece ser semelhante entre ACTH e VGB.¹⁰

Há um consenso, entre os diversos centros, quanto à necessidade de maiores estudos com metodologia adequada para comparar ambas as drogas.^{10,19}

Tabela 1. Efeitos colaterais relacionados ao uso do ACTH na SW.

Estudo	Efeitos colaterais	Frequência*	Dose
Heiskala e cols., 1996 ¹¹	Hipertensão arterial Disfunção adrenal	48%	12 UI/kg/dia ^ψ
Takuma, 1998 ²⁰	Aumento transitório das enzimas hepáticas	50%	0,01 mg/kg/dia (0,4 UI/kg/dia)
Yanagaki, 1998 ²²	Sonolência Redução volumétrica cerebral	NR	0,025 mg/kg/dia (1 UI/kg/dia)
Kivity e cols., 2004 ¹³	A) Aspecto cushingóide B) Irritabilidade C) Hipertensão arterial D) Hipocalcemia E) Osteoporose	B) 100% C) 50%	Dose inicial: 1mg de <i>tetracosactide depot</i> em dias alternados
Lux e cols., 2004 ¹⁶	A) Distúrbios gastrintestinais B) Irritabilidade C) Sonolência D) Aumento do apetite E) Sintomas dermatológicos F) Distúrbios hidroeletrólíticos G) HAS H) Hipertonia I) Óbito ^ε (por septicemia)	Total: 54% Mais frequentes: A) 21% B) 34% I) 1 caso	0,5 mg a 0,75 mg (40 a 60 UI) de <i>tetracosactide depot</i> em dias alternados
Cossete e cols., 1999 ⁶	Hipertensão arterial Síndrome de Cushing	8,9% 14% interrupção de tratamento	110 UI/m ² /dia
Riikonen, 2004 ¹⁸	Infecções Hipertensão arterial Disfunção adrenal	NR	Artigo de revisão
Cochrane, 2007 ⁹	A) Irritabilidade B) Redução volumétrica cerebral C) Infecção D) Hipertensão arterial	A) 37 a 100% B) 62% C) 14% D) 0 a 37%	Artigo de revisão
Hamano e cols., 2003 ⁷	A) Infecção B) Hipertensão arterial C) Problemas cardíacos D) Irritabilidade E) Hipertonia F) Hipocalemia G) Elevação de transaminases H) Movimentos oculares anormais I) Efusão subdural J) Aumento dos espasmos L) Morte súbita ^ε	42,2% A) 20% B) 14% C) 12% 17% interrupção do tratamento	0,0125mg/kg/dia** (34%) 0,015 mg/kg/dia (30,8%) 0,02 mg/kg/dia (50%)
Ito e cols., 2007 ¹²	A) Efeitos colaterais não especificados B) Redução volumétrica cerebral	A) 77% B) 71% (64% leve)	0,37 mg/kg/dia (± 0,16)

* Quando não indicado os percentuais representam o total dos efeitos colaterais.

^ψ 70% dos efeitos colaterais ocorreram nesta dose. NR = não referida.

** Entre parênteses os percentuais de pacientes que apresentaram eventos adversos em cada faixa de dosagem.

^ε 4 óbitos relacionados pelos autores ao uso do ACTH: 1 morte súbita de causa não esclarecida; 1 por bloqueio átrio-ventricular; 1 sarampo complicado por pneumonia; 1 por aumento de tumor cardíaco em paciente com complexo esclerose tuberosa.

PROTOCOLO UTILIZADO NA UNIFESP

O protocolo utilizado pelo Setor de Epilepsia Infantil da Unifesp para tratamento da SW foi modificado a partir da proposta de Heiskala e cols.¹² Independente da etiologia, as doses são escalonadas com base na resposta clínica e eletrográfica do tratamento. O ACTH é proposto como primeira opção sempre que possível (na dependência das condições clínicas do paciente). O esquema encontra-se detalhado na Tabela 2. A manutenção do tratamento da epilepsia é feita com valproato de sódio em monoterapia ou associado ao nitrazepam.

A aplicação deste protocolo, relatada em dissertação de mestrado da autora deste (MDCG), definiu que 15

(62,5%) de 24 crianças com SW obtiveram controle dos espasmos infantis, sendo 6 deles (40%) com o ACTH.⁷ Hipertensão arterial leve ou moderada, controlada com diuréticos, foi o efeito colateral mais frequente.

OUTROS TRATAMENTOS

A VGB é possivelmente eficaz no controle imediato da SW, particularmente naqueles casos associados com complexo esclerose tuberosa, como patologia de base.¹⁰ O seu uso deve ser acompanhado por avaliações oftalmológicas periódicas em função da possibilidade de lesões retinianas, embora não haja um protocolo de acompanhamento padrão para seguimento de lactentes.^{1,19}

Tabela 2. Protocolo para tratamento da Síndrome de West com ACTH.

Candidatos ao Tratamento: crianças com Síndrome de West. Etiologia: casos idiopáticos/criptogênicos (provavelmente sintomáticos) e sintomáticos
<p><i>Condições para início do protocolo:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Presença de espasmos com ou sem outros tipos de crises; 2) EEG com hipsarritmia; 3) Exames laboratoriais normais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina I, Rx de tórax (quando necessário); 4) Ausência de sinais ou sintomas de infecção; 5) Pressão arterial normal.
<p><i>Preparo para o início do protocolo:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tratamento profilático com Mebendazol 5 ml de 12/12h por 3 dias ou Albendazol 400 mg 1x/dia por 3 dias; 2) Utilização de piridoxina: dose de 50 a 100 mg por via endovenosa concomitante ao registro de EEG. Na impossibilidade do teste endovenoso, introduzir por via oral na dose de 100 mg por dia (excluir dependência de piridoxina);* 3) Orientação dos familiares/cuidadores quanto às complicações, orientação para evitar infecções como higiene dos alimentos, água, leite, objetos de uso pessoal da criança, etc.; 4) Vídeo-EEG de 12 a 24 horas se possível para a quantificação dos espasmos; 5) Investigação etiológica com exames de neuroimagem e pesquisa de doenças metabólicas, doenças genéticas.
<p><i>Início do protocolo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACTH (sintético e de depósito) na dose de 3 UI/kg IM, em dias alternados, pela manhã, durante 2 semanas; • Simplificar o esquema terapêutico com as drogas antiepiléticas que já vinha em uso.
<p><i>Seguimento:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Fazer as aplicações em ambiente hospitalar (de forma ambulatorial ou em regime de internação na dependência do surgimento/gravidade dos efeitos colaterais); 2) Curva pressórica (medidas diárias); 3) Exames laboratoriais semanais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina I e Rx de tórax (sempre que necessário); 4) EEG semanal ou vídeo-EEG de 12 a 24 horas se possível.
<p><i>Considerar resposta satisfatória sempre que:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Houver desaparecimento da hipsarritmia e dos espasmos.
<p><i>Tempo de utilização do ACTH:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a) SW provavelmente sintomático (criptogênico)– suspender após 2 semanas se resposta satisfatória; b) West sintomático – suspender após 2 semanas se resposta satisfatória. Tanto para casos criptogênicos ou sintomáticos: Avaliar a necessidade de extensão do uso por mais 1 ou 2 semanas, com esta mesma dose, sendo a duração total do tratamento de 3 a 4 semanas, em casos com resposta parcial, na dependência dos achados eletrográficos (evolução do padrão de hipsarritmia para padrão multifocal com predomínio em áreas posteriores), persistência de outros tipos de crises.
<p><i>Se não houver resposta satisfatória (persistência dos espasmos e da hipsarritmia) após 2 semanas do uso com 3 UI/kg:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> c) Dobrar a dose de ACTH (6 UI/kg) e utilizar por mais 2 semanas. Se controle dos espasmos e da hipsarritmia suspender o ACTH; d) Se resposta parcial considerar: utilizar por mais 2 semanas (tempo total de uso de 4 semanas); e) Se persistência dos espasmos e da hipsarritmia: ver a possibilidade da utilização por mais 2 semanas, como no item anterior.
<p><i>Sem resposta satisfatória após c, dependendo dos efeitos colaterais e da resposta obtida até o momento, considerar:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACTH na dose de 12 UI/kg durante 2 semanas e retirar independente da resposta, sendo esta a dose máxima.
<p><i>Esquema de retirada:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso em doses altas e/ou uso prolongado do ACTH: substituir ACTH por prednisona na dose de 1 a 0.75 mg/kg/dia e programar retirada progressiva reduzindo-se as doses: 0.5, 0.25, 0.1 e 0.05 mg/kg/dia.

* Na dependência dos dados clínicos considerar também testes terapêuticos com folato e piridoxal fosfato.

No Japão são freqüentemente utilizados tratamentos não-hormonais antes do ACTH, incluindo a vitamina B6, valproato de sódio, zonisamida, clonazepam e clobazam.²³

Mais recentemente o topiramato também tem sido indicado no tratamento da SW com alguns potenciais benefícios, mas estudos controlados que permitam evidências mais objetivas de sua eficácia ainda não estão disponíveis.¹⁵

CONCLUSÕES

O ACTH é eficaz no controle imediato tanto dos espasmos quanto da hipsarritmia mas não há dados que suportem seus benefícios sobre o prognóstico de longo pra-

zo. A maioria dos estudos sugerem que o ACTH deve ser indicado como primeira opção para o tratamento da SW, entretanto, maior número de estudos comparativos para determinação de sua eficácia no longo prazo ainda são necessários. A dose de 3UI/Kg/dia por 2 ou 3 semanas de tratamento pode atingir uma taxa de resposta satisfatória em até 60% dos casos¹⁹, sendo o controle dos espasmos e da hipsarritmia maior nos casos de SW criptogênica. Doses menores reduzem riscos de efeitos colaterais, aparentemente sem comprometer significativamente a eficácia. Os efeitos colaterais na maioria das vezes podem ser controlados sem necessidade de interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. *Neurology*. 2004;62:1668-81.
2. Antoniuk SA, Bruck I, Spessato A, et al. Evolução clínica e eletrencefalográfica de 70 pacientes e resposta ao tratamento com hormônio adrenocorticotrófico, prednisona, vigabatrina, nitrazepam e ácido valpróico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(3-A):683-90.
3. Azam M, Bhatti N, Krishin J. Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: Experience from a developing country. *Seizure*. 2005;14:552-6.
4. Bower BD, Jeavons PM. The effect of corticotrophin and prednisolone on infantile spasms with mental retardation. *Arch Dis Child*. 1961;36:23-33.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
6. Cossete P, Riviello J, Carmant L. ACTH versus vigabatrina therapy in infantile spasms: A retrospective study. *Neurology*. 1999;52:1961.
7. Gomes MDC. Correlação dos padrões de hipsarritmia com a etiologia e evolução da síndrome de West. São Paulo, 2006. 186 p. [Dissertação de Mestrado em Ciências] – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.
8. Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, et al. Long-term follow-up study of west syndrome: differences of outcome among symptomatic etiologies. *J Pediatr*. 2003;143:231-5.
9. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, et al. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in West Syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr*. 2006;148:485-8.
10. Hancock E, Osborne J. Treatment of infantile spasms (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2007. Issue 4.
11. Hattori A, Ando N, Hamaguchi K. et al. Short-duration ACTH Therapy for Cryptogenic West Syndrome With Better Outcome. *Pediatr Neurol*. 2006;35:415-8.
12. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P. et al. West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain & Development*. 1996;18:456-60.
13. Ito M, Aiba H, Hashimoto K. et al. Low-dose ACTH therapy for West syndrome: Initial effects and long-term outcome. *Neurology*. 2002;58:110-4.
14. Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 2004;45(3):255-62.
15. Korinthenberg R, Schreiner A. Topiramate in children with West Syndrome: A retrospective multicenter evaluation of 100 patients. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(3):302-6.
16. Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, et al. Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect. *Brain & Development*. 2005;27:326-30.
17. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1773-8.
18. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom infantile spasms study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2005;4:712-7.
19. Riikonen R. Infantile spasms: Therapy and Outcome. *J Child Neurol*. 2004;19:401-4.
20. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de cas d'hypsarhythmia de Gibbs: son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Belg*. 1958;58:130-41.
21. Takuma Y. ACTH Therapy for Infantile Spasms: A Combination Therapy with High-Dose Pyridoxal Phosphate and Low-Dose ACTH. *Epilepsia*. 1998;39(Suppl 5):42-5.
22. Tsuji T, Okumura A, Ozawa H, et al. Current treatment of West Syndrome in Japan. *J Child Neurol*. 2007;22(5):560-4.
23. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain & Development*. 1999;61:467.

Endereço para correspondência:

Eliana Garzon
 Departamento de Neurologia e Neurocirurgia
 UNIPETE/Hospital São Paulo – UNIFESP
 Rua Napoleão de Barros, 715, 13º andar – Vila Clementino
 CEP 04024-002, São Paulo, SP, Brasil
 Fone: (11) 5576-4362
 E-mail: egarzon@uol.com.br