

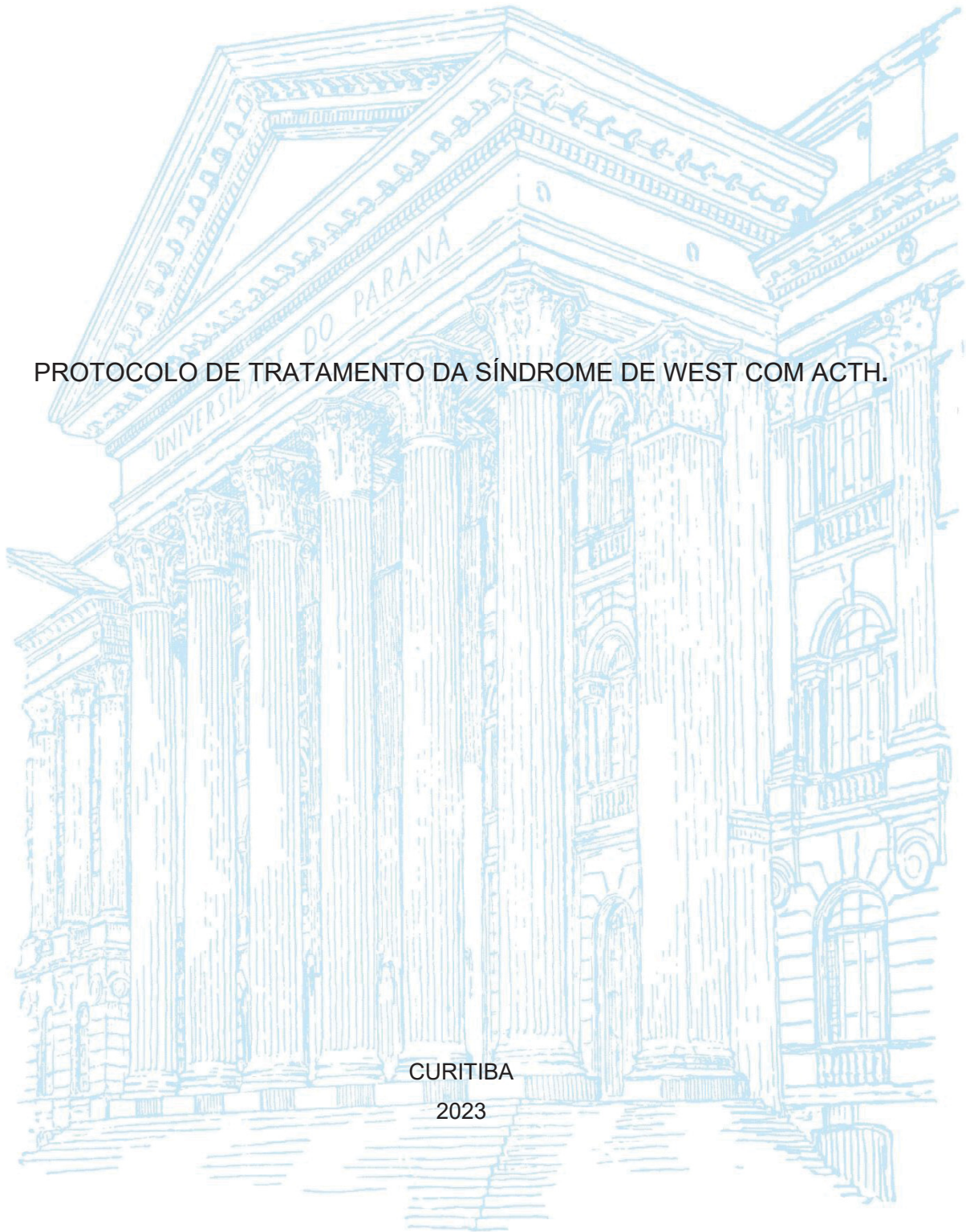
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA DE PAULA SOUZA

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

CURITIBA

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA DE PAULA SOUZA

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

Tese apresentada ao Programa – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Medicina.

Orientador(a): Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa
Coorientador: Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

CURITIBA

2023

S729 Souza, Luciana de Paula

Protocolo de tratamento da síndrome de West com ACTH [recurso eletrônico] / Luciana de Paula Souza. – Curitiba, 2023

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Antônio Antoniuk

1. Espasmos Infantis. 2. Terapia combinada. 3. Hormônio arenocorticotrópico. 4. Recidiva. I. Crippa, Ana Chrystina de Souza. II. Antoniuk, Sérgio Antônio. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WS 430



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **LUCIANA DE PAULA SOUZA** intitulada: **PROTOCOLO DE TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST COM ACTH**, sob orientação da Profa. Dra. **ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 10 de Fevereiro de 2023.

Assinatura Eletrônica

15/02/2023 10:37:19.0

ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

20/02/2023 09:57:54.0

SÉRGIO ANTONIO ANTONIUK
Coorientador(a)

Assinatura Eletrônica

23/02/2023 14:26:45.0

NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

14/02/2023 11:16:55.0

GUSTAVO LEITE FRANKLIN
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/02/2023 15:08:35.0

RICARDO SILVA PINHO
Avaliador Externo (ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA)

Rua General Carneiro, 181 - 14º andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-900 - Tel: (41) 3360-7994 - E-mail: ppgsca@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 255758

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>

o link e código 255758

Dedico este trabalho aos meus pais, meu querido esposo, meus filhos que me incentivaram e apoiaram durante esta longa jornada em busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que colaboraram com a realização deste trabalho.

Aos meus familiares, principalmente ao meu pai e minha mãe pelo suporte, aconselhamentos e incentivos em todos os passos da tese.

Ao meu marido Christian, sempre ao meu lado.

Aos profissionais do Centro de Estudos em Neuropediatria do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, dentre eles a Dra. Daniele Buffara e ao Dr Sérgio Antônio Antoniuk pela disponibilidade e orientações.

Aos pais, mães das crianças com a Síndrome West minha admiração e agradecimentos por partilhar suas experiências de vida.

À minha orientadora Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa pela sua disposição, carinho, conhecimento e confiança, meu agradecimento especial.

Às crianças com síndrome de West meu respeito e dedicação.

RESUMO

Introdução: a síndrome de West (SW) é uma encefalopatia epiléptica caracterizada por espasmos epilépticos, hipsarritmia no eletroencefalograma e atraso do desenvolvimento neurológico. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é terapia de escolha para tratamento da síndrome, embora com eficácia variada. A combinação entre medicações surge como uma nova opção para seu tratamento, ainda com um número reduzido de estudos sobre a efetividade, recidivas e progressão para outras doenças neurológicas. **Objetivos:** avaliar a eficácia e progressão para epilepsia e transtorno do espectro autista (TEA) após a terapia combinada (TC) em crianças que não responderam a vigabatrina. Secundariamente descrever a sua tolerabilidade e ocorrência de recidivas. **Método:** trata-se de uma coorte retrospectiva que incluiu crianças entre 2 meses a 10 anos de idade, diagnóstico confirmado da SW, tratados entre 2001 a 2021 com vigabatrina (VGB) associada ao tetracosactide administrado sequencialmente em dois centros de Neuropediatria e com seguimento de pelo menos 1 ano. Estabeleceu-se como desfecho primário a eficácia e a evolução para epilepsia e TEA. Secundariamente, analisou-se a tolerabilidade à terapia e recidivas. A eficácia foi definida pela remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) após 7 dias, 30 dias e 1 ano da terapia. **Resultados e Discussão:** dos 47 pacientes selecionados para o estudo, 39 compuseram a amostra final. Setenta e um por cento eram do gênero masculino e 87% apresentavam uma etiologia conhecida para a SW. A dose da VGB variou de 100-200 mg/Kg, média $143,3 \pm 29,7$. A idade do início dos espasmos, *lag do* ACTH e a idade na primeira avaliação ocorreram em mediana de 6, 5 e 12 meses respectivamente. A TC levou a RCE ao sétimo, trigésimo dia e em 12 meses de 46,15% ($p=0,01$), 94,8% ($p=0,001$) e 74,1% respectivamente. Oitenta e seis por cento desenvolveram efeitos colaterais com a TC, 8 casos (21,5%) evoluíram com recidivas da SW, 58,9% manifestaram outros tipos de crises epilépticas nos 12 meses de seguimento. A TC levou a aumento de internações em 6 meses ($p=0,04$) e o início tardio da SW mostrou uma propensão para efeitos colaterais ($p=0,04$). Na avaliação final (em mediana de 21 meses), 73,6% desenvolveram epilepsia e 15,7% transtorno do espectro autista. Os pacientes que persistiam com RCE após 1 ano da TC apresentaram uma tendência a menor progressão para epilepsia ($p=0,08$) e significou a ausência de crises epilépticas na última avaliação ($p=0,03$). Por outro lado, as recidivas estiveram relacionadas a presença de eventos epilépticos na última avaliação ($p=0,03$). **Conclusão:** o presente estudo corrobora com a elevada efetividade da TC, usando medicações de primeira linha de forma sequencial. Também, demonstra um elevado perfil de efeitos colaterais e de progressão para epilepsia e TEA. Finalmente, aponta para a importância das recidivas e RCE prolongada no controle de crises epilépticas em médio prazo. Os presentes dados estimulam a continuidade de estudos randômicos e controlados para confirmar esses achados, assim como para comparar com outros esquemas utilizando TC inicial ou sequencial.

Palavras-chaves: West syndrome, infantile spasms syndrome, combined therapy, relapses.

ABSTRACT

Background: West syndrome (WS) is an epileptic encephalopathy characterized by epileptic spasms, hypsarrhythmia on electroencephalography, and consequent neurodevelopment delay. The drug's choice treatment is the adrenocorticotrophic hormone (ACTH), with variable efficacy. The combined therapy (CT) emerges as a new WS option, with limited data's efficacy, relapses, and evolution to other neurological disorders. **Objectives:** to evaluate efficacy and progression to epilepsy and autistic spectrum disorder (ASD) after combined therapy. Secondly, describe its tolerability and relapses. **Method:** This retrospective and prospective cohort study included children's WS diagnoses from 2-120 months old, treated with VGB associated with tetracosactide administered sequentially in two centers from 2001-2021 on one year of minimal follow-up. The primary outcomes were efficacy and the progression to epilepsy and autistic spectrum disorder (ASD) in the final evaluation. Secondly, we assessed the combined therapy's tolerability and the relapses until 12 months. The efficacy was set in the 7th and 30th days of clinical–electroencephalographic remission (ECR). **Results and Discussion:** Of 47 patients selected to study, 39 comprised the sample. Seventy-one percent were male, 87% had an etiology known, and the dose range of VGB was 100-200 mg/Kg, an average of 143.3mg/Kg \pm 29.7. The median of spasms onset, ACTH lag to treat, and age's first evaluation was 6, 5 and 12 months, respectively. After the 7th and 30th days, one year of CT, 46.1%, 94.8% ($p=0.001$), and 74.1% ($p=0.01$) had a favorable ECR. Eighty-six percent developed side effects, 21.6% relapsed, and 58.9% had other kinds of epileptic seizures in one year of follow-up. The TC increased hospital admissions at six months ($p=0.04$), and later spasms onset displayed more side effects ($p=0.04$). In the last evaluation (median 21 months), 73.6% developed epilepsy and 15.7% ASD. ECR on 12 months assumed the absence of seizures on the final evaluation ($p=0.03$) and a tendency to epilepsy progression ($p=0.08$). However, patients with relapses had more epileptic seizures ($p=0.03$). **Conclusion:** the data corroborate the high effectiveness of combined therapy using standard sequential drugs with impacts on epilepsy continuity. Also, demonstrate its significant frequency of side effects. Finally, it shows the impact's ECR and relapses on epileptic seizures in the medium term. Our data encourage additional controlled and randomized studies to confirm these results and compare the efficacy of other regimens of drugs with initial and sequential therapies.

Keywords: West syndrome, infantile spasms syndrome, combined therapy, relapses.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	28
FIGURA 2 -	HIPSARRITMIA NO ELETROENCEFALOGRAMA	30
FIGURA 3	DELINEAMENTO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO AMBULATORIAL COM O TETRACOSACTIDE.....	32

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 -	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS DE 7 DIAS A 12 MESES DA TERAPIA COM ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	45
GRÁFICO 2 -	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	46
GRÁFICO 3 -	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA EFETIVIDADE DA TERAPIA COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	50
GRÁFICO 4 -	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS RECIDIVAS DURANTE O PRIMEIRO ANO DE SEGUIMENTO- CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	53

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICO-ELETROENCEFALOGRÁFICA BASEADA NA PRESENÇA/AUSÊNCIA DE ESPASMOS EPILEPTICOS E HIPSARRITMIA NO EEG.....	33
QUADRO 2 -	FÓRMULA DE CÁLCULO AMOSTRAL PARA VARIÁVEIS QUALITATIVAS.....	40

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	41
TABELA 2 -	EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	42
TABELA 3 -	TEMPO DE INÍCIO DAS CRISES E ESPASMOS EPILEPTICOS NA AMOSTRA CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	43
TABELA 4 -	CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	43
TABELA 5 -	USO DE MEDICAÇÕES ANTI-CRISES EPILEPTICAS AO INICIAR O ACTH – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	44
TABELA 6-	DIAGNÓSTICO FINAL – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	46
TABELA 7 -	EFICÁCIA AO SÉTIMO DIA E CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO– CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	47
TABELA 8 -	CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO AO SÉTIMO DIA DA TERAPIA – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	48
TABELA 9-	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 MÊS DA TERAPIA COM O ACTH – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	49
TABELA 10-	CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 MÊS DA TERAPIA COM O ACTH – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	49
TABELA 11-	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	50
TABELA 12-	CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	51

TABELA 13-	UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DAS CRISES EPILÉTICAS LOGO ANTES DE INICIAR A TERAPIA COM O ACTH DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 ANO DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	51
TABELA 14-	CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 ANO DA TERAPIA - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	52
TABELA 15 -	FATORES PREDITIVOS DE DESFECHO DESFAVORÁVEL APÓS 1 ANO DA TERAPIA - CENEP(UFPR) /CENC (2001-2021).....	52
TABELA 16 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM A PRESENÇA DE RECIDIVAS – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	54
TABELA 17 -	CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO COM O ACTH DE ACORDO COM A PRESENÇA DE RECIDIVAS - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	55
TABELA 18 -	CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	56
TABELA 19 -	CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH E OS ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE WEST - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	57
TABELA 20 -	EFEITOS DO USO DO ACTH DE ACORDO COM A IDADE DE INICIO DOS ESPASMOS E COM O LAG DO ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	58
TABELA 21 -	CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH E OS ASPECTOS DO TRATAMENTO - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	58
TABELA 22-	AVALIAÇÃO FINAL DE ACORDO E PRESENÇA DE EPILEPSIA E TEA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	59
TABELA 23 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	59
TABELA 24-	RCE E RECIDIVAS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA - CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021).....	60

TABELA 25 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	61
TABELA 26 -	RESPOSTA CLÍNICO-ELETROENCEFALOGRÁFICA E RECIDIVAS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	61
TABELA 27 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO DE ACORDO COM A PROGRESSÃO PARA TEA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	62
TABELA 28 -	RESPOSTA CLÍNICO-ELETRONCEFALOGRÁFICA E RECIDIVAS DE ACORDO COM A PROGRESSÃO PARA TEA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).....	62

LISTA DE SIGLAS

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico.

CHC-UFPR - Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

CENEP - Centro de Estudos em Neuropediatria.

CE – Clínico-eletroencefalográfica.

MACE - Medicamentos Anti-Crises Epilépticas.

GDF – Grupo Desfecho Favorável

GDD – Grupo Desfecho Desfavorável

DNPM - Desenvolvimento Neuropsicomotor

DN Desenvolvimento Neurológico

DP – desvio padrão

EEG –Eletroencefalograma

HIP – Hipsarritmia

HLC -Hormônio Liberador da Corticotropina

OMS – Organização Mundial de Saúde

RCE – Remissão Clínico-Eletroencefalográfica.

HLC - Hormônio Liberador da Corticotropina.

TEA- Transtorno do Espectro Autista.

TC- Terapia Combinada.

SW - Síndrome de West.

Vídeo-EEG – Vídeo –Eletroencefalograma.

VGB - Vigabatrina.

P – Valor de significância estatística.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	SÍNDROME DE WEST.....	18
1.1.2	DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE WEST.....	18
1.1.3	TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST.....	19
1.2	FUNDAMENTAÇÃO DO ESTUDO.....	21
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3	MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	25
3.2	LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....	25
3.3	HIPÓTESE DO ESTUDO.....	25
3.4	POPULAÇÃO FONTE.....	26
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
3.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	27
3.7	POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA	27
3.8	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	28
3.9	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	35
3.10	DESFECHO PRIMÁRIO.....	37
3.11	TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS.....	37
3.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
3.13	ÉTICA EM PESQUISA.....	39
3.14	MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	39
3.15	FOMENTO DA PESQUISA , PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS.....	39
3.13	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	40
4	RESULTADOS	41
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM A SÍNDROME DE WEST.....	41
4.2	DADOS DE SEGUIMENTO.....	43
4.2.1	Antes do Início com o ACTH.....	43
4.2.2	Durante o Tratamento com o ACTH	44

4.2.3	Durante o Período de Seguimento de 3 a 12 Meses do mento com o ACTH.....	45
4.2.4	Durante o Período de Seguimento Após 12 Meses do Tratamento com o ACTH.....	46
4.3	EFICÁCIA COM O ACTH	47
4.3.1	Eficácia ao Sétimo Dia de Tratamento.....	47
4.3.2	Eficácia Após 1 Mês de Tratamento	48
4.3.3	Eficácia Final.....	50
4.3.3.1	Recidivas.....	53
4.4	Tolerabilidade.....	55
4.5	Avaliação Prospectiva.....	59
4.5.1	Epilepsia.....	59
4.5.1.1	Presença de Crises Epilépticas na Última Avaliação.....	60
4.5.2	Progressão para Transtorno do Espectro Autista.....	62
5	DISCUSSÃO.....	63
6	CONCLUSÕES.....	77
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
	ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	87
	ANEXO 2: PARECER E ADENDO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNIVERSIDADE MACKENZIE.....	95
	ANEXO 3: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	104
	ANEXO 4: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UNIVERSIDADE MACKENZIE FASE PROSPECTIVA.....	109
	ANEXO 5 TABELAS COMPLEMENTARES DO ESTUDO.....	124
	ANEXO 6: GRÁFICOS COMPLEMENTARES DO ESTUDO.....	127
	APÊNDICE PROTOCOLO DE TRATAMENTO AMBULATORIAL COM ACTH SINTÉTICO DIÁRIO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST	128
	APÊNDICE B: PROCEDIMENTOS DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO COM O ACTH SINTÉTICO.....	129

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DE WEST

A primeira referência a Síndrome de West (SW) foi realizada pelo Doutor West na revista Lancet, quando o médico descreveu os espasmos epilépticos no seu próprio filho em dezembro de 1840 (WEST, W. 1841). A síndrome caracteriza-se por espasmos, hipsarritmia no eletroencefalograma e atraso ou regressão no desenvolvimento neurológico (DN) (WILMSHURST et al., 2016). Ela corresponde a 1,4% das epilepsias da infância, manifesta-se principalmente entre o sexto e sétimo mês de vida e no gênero masculino (OSBORNE et al., 2019). Sua incidência é estimada em 0,25 a 0,60 casos por 1000 nascidos vivos e sua prevalência é de 0,15 a 0,20 por 1000 em crianças abaixo dos 11 anos de idade (ALONZO et al., 2018).

1.1.1 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE WEST

A síndrome se manifesta durante o primeiro ano de vida e em maior frequência dos 3 aos 5 meses de idade (HANCOCK et al., 2013). O diagnóstico se baseia na presença dos espasmos epilépticos (PELOCK et al., 2010), sua principal manifestação clínica, caracterizados por contrações involuntárias, súbitas, bilaterais e breves do pescoço, tronco, extremidades associados a perda da consciência (HANCOCK et al., 2010). Em cerca de 70% dos casos se apresenta em um padrão flexor, com duração de 1 a 2 segundos, associados a hipotonia e alterações cognitivas. Também, ocorrem na forma de clusters, variando de 20 a centenas de espasmos ao dia, frequentemente durante a transição vigília-sono e sono-vigília. Podem se associar a choro, palidez, cianose, desvio conjugado do olhar e mudança do padrão respiratório, condições que alertam os pais a procurar avaliação médica (HANCOCK et al., 2010; ALONZO et al., 2018).

O eletroencefalograma (EEG) é o exame complementar utilizado para confirmar o diagnóstico da SW, documentando o seu padrão típico, a hipsarritmia (HIP) (RIIKONEN, 2020). Trata-se de uma doença rara e difícil de ser diagnosticada, uma vez que os espasmos são comumente confundidos com cólicas ou refluxo gastroesofágico, doenças comuns nos primeiros meses de vida da criança (ARCE-PORTILLO et al., 2011).

A síndrome se apresenta de 2 formas: sintomática e criptogênica. A forma sintomática já apresenta um padrão de encefalopatia prévio, com exame neurológico anormal ou lesão na neuroimagem, espasmos assimétricos, súbitos e por vezes associados a crises focais. Antes do início das crises, esses pacientes já demonstram um atraso significativo do desenvolvimento neurológico atribuído à doença de base (ALONZO et al., 2018).

Ocorre secundariamente a doenças estruturais, metabólicas, infecciosas, imunológicas e genéticas (PELOCK et al., 2010). As causas perinatais e pós-natais mais comumente relacionadas à síndrome são: anóxia, meningite neonatal, toco traumatismo, icterícia neonatal, hemorragias cerebrais, erros inatos do metabolismo (histidinemia, hiperornitinanosemia, fenilcetonúria) e vacinações (anti-pertussis, Sabin) (PELOCK et al., 2010). Os casos sem uma etiologia conhecida ou “criptogênicos” ocorrem em menor frequência e após extensa investigação metabólica, genética e estrutural (OSBORNE et al., 2010). Nessa apresentação, o atraso do desenvolvimento neuropsicomotor inicia concomitante aos espasmos epilépticos e a criança segue com o desenvolvimento quando eles cessam (MATTA et al.; 2007; RIIKONEN, 2020; GOGOU, 2022).

1.1.2 TRATAMENTO DA SÍNDROME DE WEST

O sucesso do tratamento na SW é definido pela eliminação da hipsarritmia no EEG, associada à cessação dos espasmos (BARAM et al., 1996). A persistência das crises está relacionada à deterioração neurológica progressiva e uma consequente incapacidade (LUX, 2019). A terapêutica deve ser iniciada o mais breve possível, porque com a cessação dos espasmos e da HIP, a criança pode seguir com o desenvolvimento neurológico (ALONZO et al., 2018; ANTONIUK & BRUCK, 1996).

Segundo a Academia Americana de Neurologia, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (nível B) é a medicação mais eficaz, seguida pela vigabatrina (VGB) (nível C), no tratamento de crianças com a SW. As medicações anti-crisis epilépticas (MACE), corticoides orais e outras terapêuticas (como a dieta cetogênica) ainda não apresentam evidências suficientes para compor as recomendações (GO et al., 2012)(CHOPRA, 2020).

O mecanismo exato da ação do ACTH é desconhecido, acredita-se que ele suprima a liberação do HLC, hormônio liberador da corticotropina, um neuropeptídeo excitatório envolvido na epileptogênese em crianças (SHUMILOFF et al., 2013). Ao contrário, a administração de esteroides orais tem uma inibição direta do HLC e ativação indireta porque reduz o ACTH (JASEJA, 2006).

Existem duas formas de apresentação do ACTH, um composto de 39 aminoácidos naturais e outra forma sintética com 24 aminoácidos disponível em nosso país. O ACTH natural é utilizado e aprovado pelo *Food and Drug Administration* para tratamento dos espasmos infantis (EI) desde 2010 nos EUA. Não se trata de uma nova abordagem terapêutica, considerando que é utilizada há 50 anos em outras formas de epilepsia. O Cosyntropina e o tetracosactide são as apresentações sintéticas do ACTH, resultado do isolamento de 24 aminoácidos. Estão disponíveis em 2 formulações: uma de ação rápida e outra lenta respectivamente. O tetracosactide é a forma lenta ou *depot*, utilizada para o tratamento da SW. A forma rápida é indicada para uso exclusivo no teste de resposta adrenal (SHUMILOFF et al., 2013).

Os efeitos colaterais são dose-dependentes, na maioria conhecidos e controláveis e sem a necessidade de interromper a medicação. Os principais são: hipertensão arterial, sonolência, irritabilidade, aumento de enzimas hepáticas, distúrbios gastrointestinais, aumento do apetite, hipertonia, hipocalcemia, aumento de espasmos (GOMES et al., 2008). São relatados também irritabilidade e distúrbios dos movimentos caracterizados como hipercinesias estereotipadas na face e cabeça (ARITA et al., 2016; SUKHUDYAN et al., 2014; CRIPPA, et al., 2022; PAPROCKA et al., 2022).

Após 5 décadas não existe uniformidade na literatura quanto a dose, tempo de uso e formulações do ACTH (natural ou sintético) utilizados. Ambas são amplamente prescritas para o tratamento da SW, mas com diferenças farmacológicas significativas. O ACTH depot se mantém na circulação entre 24 a 48 horas e o natural entre 8 a 16 horas. Os esquemas tratamento são muito variáveis, incluem doses de 40 a 240 UI/dia, administração diárias, em dias alternados ou até semanais (BOBA et al. 2021), e com períodos de tratamento se estendendo de 2 até 12 semanas (GO et al., 2012; GOMES et al., 2008; DRESSLER et al., 2019; BARAM et al., 1996). Finalmente, a grande heterogeneidade entre formulações e esquemas

dificultam a comparação entre os dados reportados na literatura, assim como sobre os efeitos do ACTH na SW.

1.2 FUNDAMENTAÇÃO DO ESTUDO

A literatura confirma a efetividade do ACTH a partir de estudos conduzidos principalmente com a formulação natural (GO et al., 2012), porém mais cara e não disponível em países como Brasil, o que restringe sua utilização (YER & APPLETON 2016). Atualmente, as taxas de resposta com o ACTH natural ou sintético são variáveis (HANCOCK et al., 2013; MADAAN et al., 2020) assim como seus efeitos em longo prazo sobre a epileptogênese e outras doenças neurológicas do desenvolvimento.

Cerca de 50-70% das crianças com diagnóstico da síndrome de West desenvolverão epilepsia e 15% o transtorno do espectro autista (TEA) (RIIKONEN, 2020; ASKALAN, et al., 2003). Os sintomas da TEA tornam-se mais aparentes a partir dos 2 anos de idade, dado que justifica a condução de estudos com seguimentos mais longos (SAEMUNDSEN et al. , 2008) .

Cerca de 40% das crianças com SW não respondem a primeira terapia, e dessas, 37% apenas respondem a segunda (KNUPP et al., 2016). A combinação de medicações emerge como uma nova proposta de tratamento visando melhorar a eficácia e reduzir as recidivas (CALLAGHAN et al., 2017). Os primeiros estudos com uso da terapia combinada (TC) na SW associam medicações hormonais (ACTH ou prednisolona) a vigabatrina e também ao topiramato, piridoxina e sulfato de magnésio (GUANG et al., 2022). Enquanto os medicamentos convencionais anti- crises epiléticas demonstram limitada efetividade no tratamento da síndrome, a associação entre o ACTH e vigabatrina parece promissora. Essa combinação utiliza a ação precoce da primeira medicação sobreposta a ação tardia da segunda (VIGEVANO et al., 1997; HANCOCK et al., 2013). Os seus primeiros resultados exibem uma eficácia superior e uma maior frequência de efeitos colaterais, porém sem impacto no desenvolvimento neurológico (O'CALLAGHAN et al., 2018; O'CALLAGHAN et al., 2017).

Os dados sobre a terapia combinada ainda são restritos, assim como as incertezas sobre a relação entre seus benefícios e riscos (RAMANTANI et al., 2022). A maior parte deles baseia-se em curtos seguimentos e amostras compostas por

número considerável de indivíduos com prognóstico favorável para o tratamento da SW, dados que impactam na eficácia (RIIKONEN, 2020). Apesar disso, a terapia combinada segue com uma alternativa para o tratamento de crianças com a SW (RAMANTANI et al., 2022). Dessa forma, torna-se imperiosa a confirmação desses resultados e se possível sua ampliação para outros subgrupos com maior chance de falha com a monoterapia (MESSER, 2020).

Enquanto a literatura mundial inicia sua caminhada dentro da terapia combinada, no Brasil existe um número limitado de pesquisas utilizando o tratamento hormonal na SW. Dentre os estudos mais atuais até o momento, o primeiro apresenta uma proposta de protocolo para administração do tetracosactide depot em dias alternados (GOMES et al., 2008). Outro estudo foi desenvolvido por ANTONIUK et al., (2000), o qual descreve os resultados de múltiplas terapias em pequenos grupos de pacientes com a síndrome de West.

Embora o ACTH represente a medicação mais eficaz para essa síndrome, as Diretrizes Terapêuticas para Tratamento das Epilepsias de março de 2019 do Ministério da Saúde no Brasil recomendam os corticosteroides ou a VGB como sua primeira escolha. Partindo dessa recomendação o Sistema de Saúde Brasileiro disponibiliza apenas a vigabatrina para os seus pacientes (CONITEC, 2019) (ANTONIUK, S. A.; BRUCK. 1996)

Finalmente, a síndrome de West é uma condição de baixa prevalência e que se manifesta em uma faixa etária específica, que dificulta a condução de pesquisas. Fato que justifica a dificuldade em estudar novas terapias para a síndrome, limitado por amostras reduzidas e seu consequente baixo poder em demonstrar eficácia e ou diferenças entre tratamentos testados.

Partindo dos primeiros dados indicando a maior efetividade da TC utilizando medicações de primeira linha para a SW, novos estudos são essenciais para confirmar sua eficácia e avaliar seu impacto nas recidivas e no neurodesenvolvimento. Além disso, a terapia combinada segue como uma possibilidade terapêutica para as crianças que falharam inicialmente com uma terapia (RIIKONEN, 2014).

Nesse sentido, esse estudo visou analisar a eficácia do VGB e do ACTH sintético administrados sequencialmente em crianças com a SW em tratamento em dois Centros de Atendimento de Neuropediatria brasileiros. Também, reportou os resultados de um mesmo protocolo de tratamento com ACTH sintético ambulatorial

orientado nas duas instituições pelo mesmo epileptologista. A pesquisa foi conduzida através de uma coorte, os dados contemplaram a eficácia, recidivas, tolerabilidade e progressão para epilepsia e transtorno do espectro autista com o seguimento mínimo de 1 ano.

Pelas razões supracitadas, novos estudos são necessários utilizando o ACTH isolado ou combinado para o tratamento da síndrome de West, sob a forma de preencher essa lacuna da literatura científica. Considerando que ela não esclarece adequadamente sobre sua posologia, doses, duração, eficácia, recidivas e também a progressão para a epilepsia e transtornos do desenvolvimento.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a efetividade de um novo protocolo ambulatorial com ACTH sintético associado a VGB em pacientes com diagnóstico de Síndrome de West.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir a eficácia da terapia empregada na resolução dos espasmos epilépticos e da hipsarritmia em curto e médio prazo.

- Analisar a tolerabilidade da terapia realizada em pacientes que realizaram o protocolo com ACTH sintético associado à vigabatrina;

- Examinar a frequência de recidivas durante o período de um ano que se seguiram ao tratamento em associação entre da vigabatrina com o ACTH.

- Avaliar a continuidade para epilepsia, transtornos do desenvolvimento principalmente do transtorno do espectro autista, após pelo menos 12 meses do término do tratamento.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo do tipo observacional, analítico, do tipo coorte retrospectiva e prospectiva com 20 anos de duração.

3.2 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada no período de 15 de dezembro de 2017 a outubro de 2022.

Procedeu-se a coleta de dados no Centro de Estudos em Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP- CHC-UFPR) e no Centro de Epilepsia e Neurologia (CENC), na cidade de Curitiba, de pacientes atendidos entre janeiro de 2001 e maio de 2021.

Por ser a SW uma doença rara que se manifesta em uma faixa etária específica, o estudo incluiu crianças de 2 centros de atendimento ambulatorial em Neuropediatria.

A primeira fase da pesquisa coletou os dados de prontuários médicos, e a segunda fase colheu informações a partir de consultas e ou entrevistas, caracterizando-o como um estudo ambispectivo.

3.3 HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza associativa dos estudos observacionais, o uso de ACTH foi posicionado como variável independente e a sua efetividade no tratamento da Síndrome de West como variável dependente construindo assim as hipóteses:

H0: O ACTH associado a vigabatrina não é efetivo no tratamento da Síndrome de West, considerando sua eficácia, tolerabilidade, índice de recidivas, além da progressão para epilepsia e transtornos do desenvolvimento;

H1: O ACTH associado a vigabatrina é efetivo no tratamento da Síndrome de West, considerando sua eficácia, tolerabilidade, índice de recidivas, além da progressão para epilepsia e transtornos do desenvolvimento.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

A população fonte foi constituída de 104 pacientes que realizaram tratamento para a Síndrome de West no CENEP e no CENC.

O Centro de Estudos em Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP- CHC-UFPR) é um centro integrante do Sistema Único de Saúde (SUS) especializado no atendimento de crianças com doenças neurológicas entre as elas, a síndrome de West. O CENEP atende cerca de 1000 crianças ao mês, duas com a SW, encaminhadas por outros serviços de saúde primário e secundário de todo o estado do Paraná.

O Centro de Epilepsia e Neurologia (CENC) é uma clínica particular de Neurologia pediátrica, dedicada ao tratamento das epilepsias, que presta atendimento médico para crianças de todo o estado do Paraná e Santa Catarina, com uma média de 1 a 2 casos ao mês com a síndrome. O mesmo epileptologista é o responsável pela condução e orientação dos tratamentos para a síndrome de West em ambas as instituições.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Constituíram os critérios de inclusão pacientes:

- a) com diagnóstico confirmado da síndrome de West;
- b) que iniciaram o tratamento com ACTH associado à VGB entre 2 meses a 10 anos de idade;
- c) que falharam no tratamento para SW utilizando a vigabatrina e a mantiveram em doses terapêuticas durante a terapia com ACTH;

d) que iniciaram o protocolo de tratamento ambulatorial com ACTH sintético para a SW no Centro de Neurologia de Curitiba (CENC) ou no Centro de Estudos em Neuropediatria CENE/ CHC-UFPR;

e) que completaram pelo menos 1 ano de seguimento após término do tratamento com ACTH sintético, exceto aqueles que suspenderam a medicação em estudo por ordem médica;

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo aqueles que:

a) interromperam o tratamento com o ACTH sem o consentimento da equipe médica;

b) cujos os registros médicos não permitiram a análise da efetividade da medicação e ou de sua evolução clínica durante o primeiro ano de seguimento, uma vez completada a terapia com o ACTH;

c) apresentaram neuroimagem compatível com esclerose tuberosa em qualquer tempo do estudo.

3.7 POPULAÇÃO EM ESTUDO E AMOSTRA

Aplicado os critérios de inclusão e exclusão 41 pacientes constituíram população de estudo e amostra na etapa de coorte histórica e 38 na etapa prospectiva, a saber, (FIGURA 1):

FIGURA 1: DELINEAMENTO DO ESTUDO

População Fonte 104 pacientes	
Seleção dos participantes	45 pacientes (4* excluídas)
Amostra da Pesquisa	41 pacientes
1ª. Fase Retrospectiva Coorte Histórica - 1 ano de seguimento	39 crianças completaram o tratamento (**2 indivíduos excluídos)
2ª. Avaliação Prospectiva - 20,5 meses de seguimento	38 pacientes (*** 1 participante excluído)

FONTE: Autor (2023).

NOTA: *4 crianças excluídas, quatro porque apresentaram registros incompletos **
Duas crianças suspenderam o ACTH antes da primeira semana de tratamento.

*** 1 participante não realizou a última avaliação.

3.8 VARIÁVEIS DO ESTUDO

a) Síndrome de West

A síndrome de West é definida pela *Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy, 1992*, como a presença de espasmos infantis, retardo e ou atraso do desenvolvimento neurológico (DN) e hipsarritmia no eletroencefalograma. Em crianças pequenas torna-se difícil determinar o atraso no neurodesenvolvimento de forma confiável, por isso não o utilizamos como critério para inclusão na pesquisa (LUX, 2019). Utilizamos o termo espasmos no estudo como sinônimo de “espasmos epiléticos” definido por Berg et al. (2010) como o evento ictal típico da síndrome de West. O estudo empregou o termo “síndrome de West” para descrever a síndrome dos espasmos epiléticos infantis, por ser o termo mais utilizado na literatura atual (PAVONE et al., 2020).

b) Etiologia Subjacente a SW

Considerando a importância clínica das formas de apresentação da SW e para aumentar o poder da amostra, os pacientes foram divididos em formas sintomáticas e criptogênicas baseados na presença ou não de etiologia subjacente definida durante a investigação e seguimento (RIIKONEN, 2020). A condição de base foi analisada a partir dos registros médicos, histórico gestacional, perinatal, neonatal da criança e exames de neuroimagem. Definiu-se como prematuro ou como complicações da prematuridade as crianças com inferior a 37 semanas completas de gestação seguindo o critério da Organização Mundial de Saúde (OMS) (BLENCOWE, et al., 2013). Utilizou-se a classificação de OSBORNE et al. (2010) para avaliar o tempo da lesão neurológica dividida em 4 grupos: pré-natal, perinatal, pós-natal e outros. Para pacientes com mais de uma lesão foi considerada a lesão mais antiga seguindo a ordem crescente: pré-natal, perinatal, pós-natal e outros.

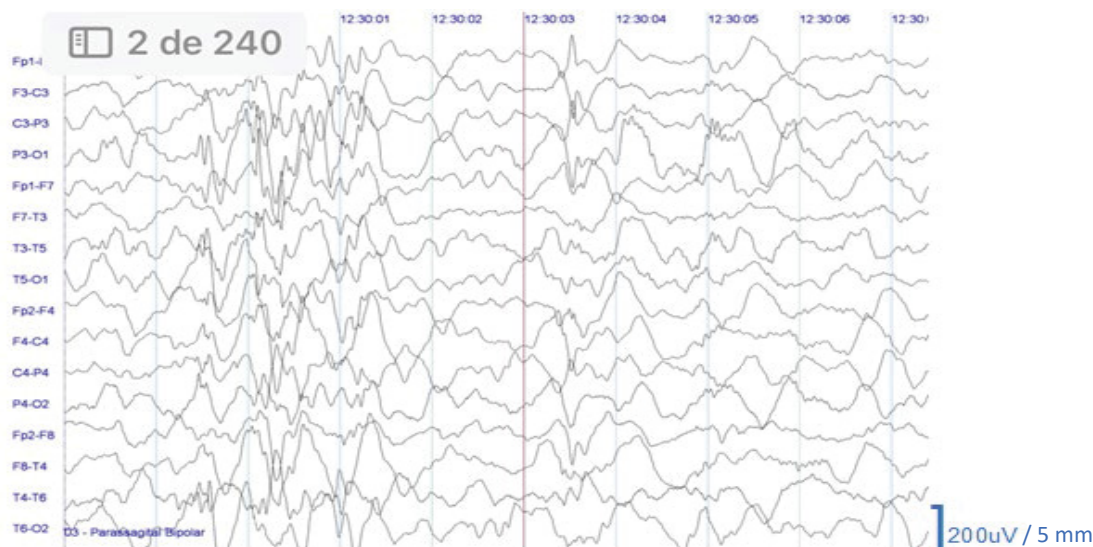
c) Epilepsia

Para as crianças com histórico prévio de crises epiléticas, considerou-se para o diagnóstico de epilepsia os critérios da Academia Americana de Neurologia (WIRREL, 2022).

d) Hipsarritmia

A hipsarritmia (HIP) é um padrão eletroencefalográfico descrito por GIBBS et al. (1954) como padrão caótico da atividade de base e caracterizada por ondas lentas, de elevada amplitude (acima de 200 μ V) e a presença de descargas epileptiformes arrítmicas, multifocais ou focais associados a assincronia (FIGURA 2). Ocorre predominantemente durante o sono NREM, desaparece na vigília e durante o estágio de sono REM (GIBBS et al., 1954). Na síndrome de West a persistência da HIP e da elevada incidência de descargas epileptiformes se correlacionam com a recorrência dos espasmos epiléticos (YAMADA et al., 2014).

FIGURA 2- HIPSARRITMIA NO EXAME DE ELETROENCEFALOGRAMA.



FONTE: Autor (2023).

O estudo utilizou o critério de GIBBS et al. (1954) para hipsarritmia. Para efeitos de análise, as formas de hipsarritmia e hipsarritmia modificada compuseram um único grupo, uma vez que a sua diferenciação não implica na resposta a terapia (KRAMER et al., 1997). A presença de alentecimento da atividade de fundo ou de outro padrão de descargas epileptiformes *não hipsarritmia* no EEG, também foram considerados como resposta positiva a medicação. Para simplificar a análise dos exames eletroencefalográficos durante o seguimento de 3 a 12 meses, a pesquisa classificou o EEG em 4 padrões: hipsarritmia, presença de descargas epileptiformes, lento e normal.

e) Histórico Progresso

Para avaliar a história progressa foram revisados os registros médicos referentes à idade da admissão na pesquisa e do início dos espasmos, uso de medicações anti-criSES epiléticas, tempo dos espasmos até tratamento com ACTH (*lag do ACTH*), história familiar para epilepsia e internações hospitalares, antecedentes gestacionais, boletim de APGAR, diagnósticos associados, presença de espasmos, laudo do EEG e presença de outros tipos de crises epiléticas.

f) História Familiar

Para a presente pesquisa, considerou-se como história familiar positiva, as crianças cujo pai ou mãe biológicos apresentassem diagnóstico de epilepsia idiopáticas ou genéticas (WYNAWER & SHINNAR, 2005).

g) Uso do ACTH

O protocolo de tratamento com o ACTH sintético foi baseado na experiência dos profissionais das duas instituições da pesquisa e no protocolo brasileiro do Setor Epilepsia Infantil da UNIFESP (GOMES et al., 2008) (Apêndice A), visando a padronização do tratamento da SW nesses dois ambulatórios (CENEP e CENC). Foi iniciado com 0,5 mg/kg por via intramuscular, pela manhã, com uma dose diária por 7 dias. A mesma formulação foi prescrita pelos dois locais de pesquisa seguindo o protocolo ambulatorial (APÊNDICE A). Para isso, antes de sua aplicação, os pais ou responsáveis legais receberam orientações acerca dos efeitos e cuidados necessários durante o seu uso em casa.

No sétimo dia de terapia todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e exames complementares incluindo EEG convencional (APÊNDICE B). Os pacientes sem espasmos e ausência de hipsarritmia (HIP) no eletroencefalograma seguiram mais 7 dias com a mesma dose ACTH, totalizando 14 dias de tratamento. Aqueles que persistiram com espasmos e ou HIP no EEG completaram 21 dias de tratamento.

As crianças com persistência da HIP no EEG em menos de 50% do traçado mantiveram a dose de 0,5mg/kg/dia do ACTH e completaram 21 dias de terapia. Pacientes cujo o EEG mostrou mais que 50% de HIP no registro tiveram sua dose dobrada para 1 mg/Kg/dia e também completaram 21 dias de tratamento, seguido pela retirada da corticoterapia com uso de prednisolona oral por mais 2 semanas (APÊNDICE A).

O protocolo foi aplicado e orientado diariamente por um único epileptologista. As avaliações presenciais ocorreram no sétimo dia, ao término do ACTH, e posteriormente entre intervalos de 1 a 3 meses até completar 1 ano de seguimento. Para análise da resposta clínico-eletroencefalográfica utilizou-se o

exame de EEG ambulatorial com registro em sono e vigília e duração mínima de 30 minutos (APÊNDICE A). Os registros de EEG foram acessados pelo epileptologista para estimar a porcentagem de HIP. As etapas do protocolo de tratamento ambulatorial com o tetracosactide estão ilustradas na FIGURA 3.

FIGURA 3: DELINEAMENTO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO AMBULATORIAL COM O TETRACOSACTIDE

FASE 1	FASE 2: PERÍODO DE TRATAMENTO					SEGUIMENTO
DIAS →	0	7 ^º	14 ^º	21 ^º	30 ^º	→ 12meses
PRÉ TRATAMENTO	1 ^º SEMANA DE ACTH 0,5mg/kg/dia	RCE : sim				
		Total:14 dias de ACTH				
		0,5mg/kg/dia				
		RCE: Não – HIP < 50%				
		Total:21 dias de ACTH				
		0,5mg kg/dia				
		RCE : Não – HIP > 50%				
		Total:21 dias de ACTH				
		1,0 mg kg/dia			+prednisolona oral	

Fonte: Autor (2023)

RCE = Remissão Clínico-Eletroencefalográfica (avaliação da eficácia).

ACTH=hormônio adrenocorticotrófico, HIP= hipsarritmia. → Tempo das Avaliações da RCE.

Utilizou-se o vídeo-EEG prolongado para casos de dúvidas quanto ao diagnóstico, resposta clínica, recidivas e ou quando a clínica e a propedêutica complementar não se mostraram concordantes. Para os indivíduos com persistência de espasmos epiléticos após o término do ACTH, orientou-se a continuidade do tratamento com outras MACE.

h) Eficácia do ACTH

A eficácia do ACTH associado a VGB foi avaliada por meio da resposta clínico-eletroencefalográfica ao 7^º dia, 30^º dia e após 12 meses de completada a terapia. Classificou-se a resposta clínico-eletroencefalográfica como favorável ou desfavorável através da avaliação dos espasmos epiléticos e da hipsarritmia no EEG (Quadro 1) (LUX & OSBORNE 2014). Para reduzir potenciais vieses excluíram-se as respostas parciais, ou seja, considerou-se apenas a presença ou ausência dos

espasmos e da hipsarritmia “*all or none*” conforme descrição na tabela 1 (GO, et al., 2012). A análise da eficácia final se baseou no número de crianças que sustentaram a remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) do término do tratamento até completar 1 ano de seguimento menos o número de recidivas no período.

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICO-ELETROENCEFALOGRÁFICA BASEADA NA PRESENÇA/AUSÊNCIA DE ESPASMOS EPILÉPTICOS E DE HIPARSARRITMIA NO EEG.

Resposta a terapia	Espasmos Epilépticos	Hipsarritmia no EEG
RCE ou Desfecho Favorável	Não	Não
Desfecho Desfavorável	Sim	Não
Desfecho Desfavorável	Não	Sim
Desfecho Desfavorável	Sim	Sim

FONTE: Autor (2023).

NOTA: RCE = Remissão Clínico-Eletroencefalográfica.

Considerou-se como uma recidiva, a ocorrência dos espasmos associada à HIP no EEG em crianças que se encontravam em remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) há pelo menos 30 dias do término do ACTH. Para sua análise, foram coletados os dados referentes ao seguimento de 3 meses a 1 ano da terapia. O relato de outras crises epiléticas nesse tempo não foi considerado como recidiva da SW, conseqüentemente não impactaram na análise da eficácia final do ACTH.

i) Tolerabilidade do ACTH.

Para avaliar a tolerabilidade, foram revisados os registros de internações, queixas clínicas e necessidade de suspensão do ACTH. Os efeitos colaterais mais comumente observados com o tratamento hormonal são: irritabilidade, hipertensão, aumento de peso e apetite (GOMES et al., 2008).

Apesar da metodologia da pesquisa não ser apropriada para definir a frequência de efeitos colaterais relacionados à medicação, as principais queixas e intercorrências clínicas durante o tratamento como problemas gastrointestinais, irritabilidade, edema, aumento da pressão arterial, infecção e distúrbios do movimento foram registrados e analisados. O diagnóstico da hipertensão nas crianças seguiu as recomendações da 7ª. Diretriz de Hipertensão e as padronizações de medição já estabelecidas (MALAQUIAS, et al., 2016).

j) Tratamento com o ACTH

Para a análise do tratamento foram revisados os dados como a presença de espasmos epilépticos, registro do EEG pelo epileptologista, presença de outros tipos de crises epilépticas, resultados de exames laboratoriais, necessidade de internação, uso de medicações e intercorrências clínicas durante o tratamento como: edema, aumento da pressão arterial, alterações gastrointestinais, distúrbios do movimento infecções frequentemente observadas durante ou tratamento (RIIKONEN, 2016) .

De 3 meses a 12 meses da terapia com ACTH avaliou-se a presença de espasmos e HIP no EEG, outros tipos de crises epilépticas, uso de MACE, laudo da neuroimagem e EEG, além dos dados de exame físico como presença de hipotonia, espasticidade, hemiparesia e atraso da linguagem.

k) Progressão para Epilepsia e Transtornos do Desenvolvimento

Para a análise da evolução para epilepsia e transtornos do desenvolvimento após o tratamento com o ACTH, procedeu-se a avaliação presencial ou por telefone de 38 crianças. Na ocasião, foram avaliadas a continuidade para epilepsia e evolução para o transtorno do espectro autista (TEA) utilizando os critérios diagnósticos do CID 10 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (WHO 2019- DSM V).

Nos portadores de epilepsia, as crises epilépticas foram classificadas em esporádicas, frequentes ou sem crises. Definiu-se como crises esporádicas aquelas com frequência de até 2 eventos ao mês e como sem crises aqueles que não os manifestavam há pelo menos 6 meses.

Para o diagnóstico do TEA nas crianças em acompanhamento em outros serviços, considerou-se aqueles realizados por neurologistas pediátricos.

A presença de espasmos epilépticos se baseou na observação por pais ou responsáveis legais e pela equipe médica sempre associada ao resultado do eletroencefalograma.

l) Outras definições

Definiu-se o termo *lag* para como o tempo entre o início dos espasmos até o tratamento com a medicação analisada. O estudo aplicou o termo *lag* do ACTH para definir o tempo entre o início dos espasmos até o tratamento com o ACTH e *lag* da VGB entre o tempo do início dos espasmos até a terapia com a vigabatrina.

Crianças com histórico de mais de tipo de lesão cerebral ocorridas nos tempos (pré-natal, perinatal, pós-natal ou não conhecido) e ou etiologias diferentes, formaram o grupo “doenças associadas a SW”.

3.9 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Inicialmente foi realizada a revisão dos registros médicos de pacientes com a SW que utilizaram o protocolo de tratamento com ACTH sintético (ANEXO 2) nos dois ambulatórios de Neuropediatria. Posteriormente procedeu-se a uma avaliação prospectiva conduzida de forma presencial e quando não possível por telefone com pelo menos 1 ano da terapia com o ACTH. Para isto, pais e responsáveis legais das crianças em atendimento nesses dois ambulatórios foram convidados a participar da pesquisa. Na mesma oportunidade foi aplicado o termo de consentimento livre e informado e o termo de assentimento quando possível (ANEXO 1).

Os pacientes do estudo foram encaminhados de ambulatórios primários e secundários para seguir o tratamento nos dois centros de Neuropediatria. A maioria iniciou o tratamento das crises epiléticas no local de origem, sendo a escolha da terapêutica inicial para a SW determinada pela experiência do médico na origem. Ao iniciar o atendimento nas 2 instituições da pesquisa, as crianças passaram pela confirmação diagnóstica e por exames complementares de neuroimagem (tomografia ou ressonância magnética de crânio) e laboratório para investigar etiologias subjacentes a SW. Uma vez definido o diagnóstico, o tratamento foi iniciado com VGB, definida como terapia de primeira escolha para a síndrome nas duas instituições.

Embora o ACTH seja a medicação mais efetiva para SW, o seu custo e a forma de administração são limitadores para a sua ampla utilização. Além disso, o

Sistema de Saúde Brasileiro disponibiliza gratuitamente a vigabatrina com primeira opção de terapia e secundariamente outras medicações anti-crisis epiléticas (MACE) convencionais como ácido valpróico e o topiramato (CONITEC, 2019). O tratamento da SW nos participantes da pesquisa foi guiado pelo mesmo epileptologista.

As crianças iniciaram com a VGB em doses 25 mg/Kg divididas em duas doses e aumentadas semanalmente até remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) ou até atingir a dose máxima tolerada ou até 200 mg/Kg. Aqueles que já estavam em uso da VGB, provenientes de outros locais de atendimento, mantiveram as doses das MACE e seguiram com aumento graduais da VGB até obter RCE ou até a dose máxima tolerável. A falha terapêutica com a VGB só poderia definida se as crianças persistissem com espasmos ou HIP no EEG após 4 semanas da dose máxima tolerada. Finalmente, os pacientes que falharam com a VGB tiveram suas doses mantidas entre 100-200 mg/Kg ou reduziram dentro desses limites terapêuticos se manifestassem efeitos colaterais. Ao completar 6 meses com a VGB, iniciou-se a sua retirada gradual para evitar as complicações neurológicas e oftalmológicas. Para os pacientes que falharam com o tratamento com a VGB foi indicada a terapia com o ACTH.

Para o desenvolvimento do estudo definiu-se como variáveis dependentes a eficácia, recidivas, tolerabilidade do ACTH, além da continuidade para epilepsia e evolução para TEA.

A fase retrospectiva analisou a eficácia, tolerabilidade da medicação em estudo e posteriormente as recidivas e desenvolvimento de outros tipos de crises epiléticas. Para essa fase, foram revisados: o histórico pregresso da criança antes do ACTH, no período de tratamento e no seguimento de 3 meses do 1 ano da terapia.

De 3 meses a 12 meses da terapia com ACTH avaliou-se a presença de espasmos e HIP no EEG, outros tipos de crises epiléticas, uso de MACE, laudo da neuroimagem e EEG, além dos dados de exame físico como presença de hipotonia, espasticidade, hemiparesia e atraso da linguagem.

Procedeu-se a avaliação prospectiva após pelo menos 1 ano do tratamento com o ACTH. A avaliação foi realizada preferencialmente de forma presencial e para aqueles que seguiram seus tratamentos em outras instituições ou que residiam em outras cidades aplicou-se uma entrevista telefônica após aplicar o termo de

consentimento livre e esclarecido (TCLE) nos pais e ou responsáveis legais. Na ocasião o epileptologista examinou a criança e ou inquiriu os pais e ou responsáveis sobre a presença de espasmos e de outros tipos de crises epiléticas, frequência de crises (esporádica, ausentes, frequentes), uso de MACE, progressão para epilepsia e transtorno do espectro autista.

3.10 DESFECHO PRIMÁRIO-

O estudo definiu como seus desfechos principais: a eficácia da terapia com o ACTH sintético, a continuidade da epilepsia e evolução para TEA. Secundariamente, analisou a tolerabilidade do ACTH sintético em associação com a vigabatrina.

3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados foram coletados e registrados exclusivamente pelo pesquisador, imediatamente transportados para planilha eletrônica Excel[®], conferidos e exportados para o software Statística 4.0, software R Commander 1.5.2 e MdCalc 20.115.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel 2015. Para a análise estatística foi utilizado o software R Commander 1.5.2 e Statística 4.0 para Windows.

As medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica e em medianas e intervalo interquartilico para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas estão expressas por sua frequência absoluta e relativa.

Para avaliar o padrão de distribuição das variáveis quantitativas utilizou-se o teste de Shapiro Wilk.

A estimativa da diferença de variáveis contínuas de distribuição normal foi realizada pelo teste paramétrico, teste t de *Student*, enquanto que para variáveis de

distribuição assimétrica, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis quantitativas: idade na primeira consulta, idade de início dos espasmos, idade de início do ACTH foram analisadas em meses para facilitar a descrição dos dados.

Para as variáveis qualitativas, foram calculados as suas frequências absolutas seguidas pela sua porcentagem. A estimativa de diferença entre variáveis categóricas foi realizada pelos testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson. Para avaliar a evolução do tratamento em 7 dias, 30 dias e 1 ano da terapia utilizou-se o teste de Mc Nemar .

O modelo de regressão logística multivariada foi aplicado para estimar quais os fatores preditivos para desfecho desfavorável, recidivas e ocorrência de efeitos colaterais.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% ($p < 0,05$) e poder de teste mínimo de 90%.

3.12.1 Tamanho da Amostra

Para o cálculo amostral utilizou-se a fórmula para hipóteses bicaudais e variáveis qualitativas (efetividade da medicação em estudo, assim como a presença ou ausência dos outros desfechos: como desenvolvimento de epilepsia e transtornos do desenvolvimento). Para o cálculo da fórmula definiu-se $p_1 = 40\%$ como taxa de resolução dos espasmos e da HIP com as medicações de primeira linha administradas isoladamente e $p_2 = 80\%$ para a combinação de medicamentos. Além disso, estabeleceu-se 20% para perdas (MIOT 2011)(POCOCOK, 1983).

Os dados de p_1 se basearam nos dados da literatura uma vez que não há um grupo controle. O Consenso da Academia Americana de Neurologia (GO et al., 2005) descreve a efetividade isolada do ACTH e da vigabatrina em torno de 44 e 54%, e em crianças maiores em 40% e 37% respectivamente. No presente estudo a maioria das crianças era proveniente de outras instituições, condição que pode implicar na resposta ao tratamento.

Para os valores de p_2 , considerou-se o uso de doses elevadas do ACTH em associação com a VGB. Portanto estimou-se p_1 em 40% e o p_2 como o resultado da terapia combinada, em torno de 75% (O'CALLAGHAN et al., 2017). O número de

participantes da amostra se baseou no resultado do cálculo amostral (36) acrescido de 20% (7) de perdas, totalizando 43 indivíduos.

QUADRO 2: FÓRMULA DE CÁLCULO AMOSTRAL PARA VARIÁVEIS QUALITATIVAS.

$$N = \frac{p_1(100-p_1) + p_2(100-p_2)}{(p_1-p_2)^2} \times \frac{f(\alpha, \beta)}$$

Fonte: MIOT 2011

NOTA: p1 taxa de RCE com as medicações de primeira linha administradas isoladamente, p2 taxa RCE com terapia combinada, α =erro tipo I, β =erro tipo II $\alpha=5\%$, $\beta=20\%$, $f(\alpha, \beta) = 10,5$, $p_1=40\%$, $p_2=75\%$.

3.13 ÉTICA EM PESQUISA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente (CAAE: versão 1, 61921316.4.0000.0103) e do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CAAE 61921316.4.3002.0096) (ANEXO 2). Inicialmente o TCLE foi dispensado para pacientes que perderam o seguimento nos dois centros (ANEXO 1A). Porém, como o estudo seguiu com uma fase prospectiva o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os pacientes que participaram da etapa (ANEXO 1B).

3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na ocasião de submissão do projeto.

3.15 FOMENTO PARA PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

A pesquisa não recebeu auxílio financeiro de nenhuma agência de fomento e contou com a infraestrutura do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, Centro de Estudos em Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CENEP- CHC-UFPR) e no Centro de Epilepsia e Neurologia (CENC), na cidade de Curitiba.

3.16 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi conduzida em 4 bases de dados dentre elas: a Pubmed, Medline, Bireme, portão de periódicos CAPES, e Google Scholar utilizando 4 estratégias para a pesquisa de artigos relacionados com a temática em estudo. A última revisão foi realizada no dia 04 janeiro de 2023.

Para conduzir a revisão bibliográfica foram acessadas as bases de dados bibliográficos utilizando as palavras-chaves definidas pelo MeSH (<https://decs.bvsalud.org>): “spasms infantile syndrome” ou “West syndrome” ou “infantile spasms” combinados a “combined therapy” ou (vigabatrin AND ACTH) ou (vigabatrina AND “adrenocorticotrophic hormone”) e “outcomes” ou “treatment outcomes”.

4- RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM A SÍNDROME DE WEST

Constituíram a amostra do estudo 39 pacientes com diagnóstico da SW com idade na primeira consulta em mediana de 12 meses (IIQ = 6-18), predomínio do sexo masculino (71,8%), tendo 09 deles história de prematuridade (23%) e 7 deles (18,4%) com APGAR de 1º minuto inferior a 5. Em 66,6% dos casos observou-se alguma intercorrência perinatal e em 17,9% alguma intercorrência neonatal. A lesão perinatal foi a mais frequente (43,6%) e dez pacientes apresentaram outras doenças associadas dentre elas a prematuridade (23%) e a síndrome hipóxico-isquêmica (41,2%). Algumas variáveis do estudo não puderam ser coletadas através dos registros médicos. As análises referentes ao peso de nascimento, APGAR 1o. minuto e APGAR 5º. minuto foram obtidos em 36, 38 e 37 pacientes respectivamente (TABELA 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	n=39
Idade* (meses)	12 /(6-18)/14,4 ±13,3
Sexo	
Masculino	28 (71,8%)
Feminino	11 (28,2%)
Parto	
Cesárea	22 (56,4%)
Vaginal	17 (43,6%)
Prematuridade	9 (23,0%)
Doenças Cromossômicas	11(28,2%)
Idade gestacional** (semanas)	36,3 ± 3,8
Peso** (gramas) ^a	2.714,0 ± 860,4
Apgar 1º minuto ^b	
≤ 3	4 (10,5%)
> 3 - ≤ 5	3 (7,9%)
> 5 - ≤ 7	7 (18,5%)
> 7	24 (63,1%)
Apgar 5º minuto ^c	
> 5 - ≤ 7	4 (10,8%)
> 7	33 (89,2%)
Classificação da Lesão	
Pré-natal	15 (38,5%)
Perinatal	17 (43,6%)
Pós-natal	2 (5,1%)
Sem lesão	5 (12,8%)
Doenças associadas	10 (25,6%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ^an = 36 ^bn = 38 ^cn = 37 , *Mediana (IIQ)/n (%) / média ± DP,
 ** média ± DP, IIQ=intervalo interquartílico, DP= Desvio padrão

O exame de neuroimagem predominante foi a ressonância nuclear magnética (RNM), realizada em 76,9% dos casos durante o diagnóstico e seguimento dos pacientes. Dos 39 casos estudados, um paciente, com diagnóstico lesão hipóxico-isquêmica, não teve o laudo ou o exame de neuroimagem disponibilizado para compor a análise.

A principal alteração observada foi a leucomalácea (27,0%) e lesão ou hemorragia peri-intraventricular (16,2%) (TABELA 2).

TABELA 2 – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	n ^a = 38 (%)
Exame de imagem	
TAC	7 (17,1%)
RNM	31 (76,9%)
Diagnósticos de imagem	
Leucomalácea	10 (27,0%)
Lesão/Hemorragia intraventricular	6 (16,2%)
Lesão isquêmica	3 (8,1%)
Lesão gânglios da base	3 (8,1%)
Agenesia corpo caloso	1 (2,7%)
Atrofia cerebral difusa	2 (5,4%)
Alterações compatíveis por infecção CMV	1 (2,7%)
Atrofia de hipocampo	1 (2,7%)
Microcefalia	1 (2,7%)
Hemorragia cerebral	1 (2,7%)
Outros	9 (23,6%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ^a (1 paciente sem o resultado do exame de neuroimagem),

TAC: Tomografia Axial Computadorizada , RNM: Ressonância Nuclear Magnética, CMV: Citomegalovírus

Em 19 casos (48,7%) os espasmos se iniciaram antes dos 6 meses de idade, com início, em mediana com 6,0 meses (IIQ = 4-8) e em 17 (43,6%) havia epilepsia prévia, com idade de início, em mediana, de 1,5 meses (1-4) (TABELA 3).

TABELA 3 – TEMPO DE INÍCIO DAS CRISES E ESPASMOS EPILEPTICOS NA AMOSTRA CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	n= 39 (%)
Início das crises epiléticas*	2,6 (1,5 (1-4))
Início dos espasmos*	6,3 (6,0 (4-8))

FONTE: O autor (2023)

NOTA: * (média (med (IIQ))(meses)), med= mediana, IIQ=intervalo interquartil.

Com base na primeira avaliação da pesquisa, vinte e oito pacientes iniciaram o tratamento para epilepsia em outras instituições (71,8%), tendo a maior parte história de monoterapia (46,4%) e as principais medicações utilizadas foram a vigabatrina (VGB) (57,1%), o Ácido Valpróico (42,8%) e o Fenobarbital (42,8%) (ANEXO 4-A).

Além disso, 100% das crianças apresentavam atraso do desenvolvimento neurológico (DN). A forma da SW predominante foi a sintomática (87,2%) e em 7,7% dos casos observou-se história familiar positiva para epilepsia (TABELA 4).

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	n=39 (%)
Diagnóstico SW prévio	15 (38,9%)
Apresentação da SW	
Sintomática	34 (87,2%)
Criptogênica	5 (12,8%)
Crises diárias	39 (100,0%)
História familiar positiva	3 (7,7%)
História de epilepsia anterior	17 (43,6%)
Atraso DN	39 (100,0%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: DN: Desenvolvimento neurológico.

4.2 DADOS DE SEGUIMENTO

4.2.1 Antes do início do ACTH

Antes do início do ACTH, sete pacientes (17,9%) necessitaram de internação devido às crises (TABELA 5). A dose média da vigabatrina foi de 143 mg/Kg \pm 29,7 e 100% das crianças apresentavam espasmos diários.

Onze crianças (28,2%) começaram o tratamento da SW nas duas instituições da pesquisa. Nesses pacientes o tempo entre o início dos espasmos e

da vigabatrina (*lag da VGB*) variou de 2 semanas a 14 meses, com uma mediana de 3 meses. Aqueles que iniciaram o tratamento da SW com a VGB em outras instituições, não foi possível obter esse dado.

4.2.2 Durante o Tratamento com o ACTH

Ao iniciar o ACTH, sete crianças estavam em monoterapia com a VGB. Trinta e duas crianças mantinham o uso de outras MACE (82,1%), 22 pelo diagnóstico prévio de epilepsia e 10 (25,6%) pelo início do tratamento da SW em outras instituições (TABELA 5).

TABELA 5 – USO DE MEDICAÇÕES ANTI-CRISES EPILÉPTICAS AO INICIAR O ACTH – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

MEDICAÇÕES	n=39 (%)
Número de MACE	
1	7 (17,9%)
2	16 (41,1%)
3	10 (25,6%)
4	6 (15,4%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: MACE: Medicamentos anti-convulsivos epiléticos,

O início do uso de ACTH se deu em mediana com 13,0 meses (IIQ = 9-19), com *lag* de ACTH de 5,0 meses (IIQ 3-11), duração do tratamento foi de 14 dias em 46,1% (18) e 21 dias em 53,8%. Doze crianças utilizaram a prednisolona após o tratamento hormonal (30,8%) com redução gradual de sua dose.

Dois participantes suspenderam o ACTH por ordem médica antes do sétimo dia da terapia. Ao final, 39 pacientes completaram o tratamento com o ACTH com uma dose média da VGB de $143,7 \pm 30,1$ mg/Kg.

Após 1 semana, 1 mês e 1 ano da terapia com o ACTH, 46,1%, 94,8% e 74,3% das crianças evoluíram com remissão clínico-eletroencefalográfica respectivamente. Dos 21 (53,84%) pacientes com resposta clínica desfavorável na primeira semana do ACTH, 18 (46,1%) persistiram com HIP no EEG. Desses, três crianças mantiveram-se com espasmos (15,3%) embora sem HIP no EEG (2 EEG com descargas epileptiformes e 1 alentecimento da atividade de base).

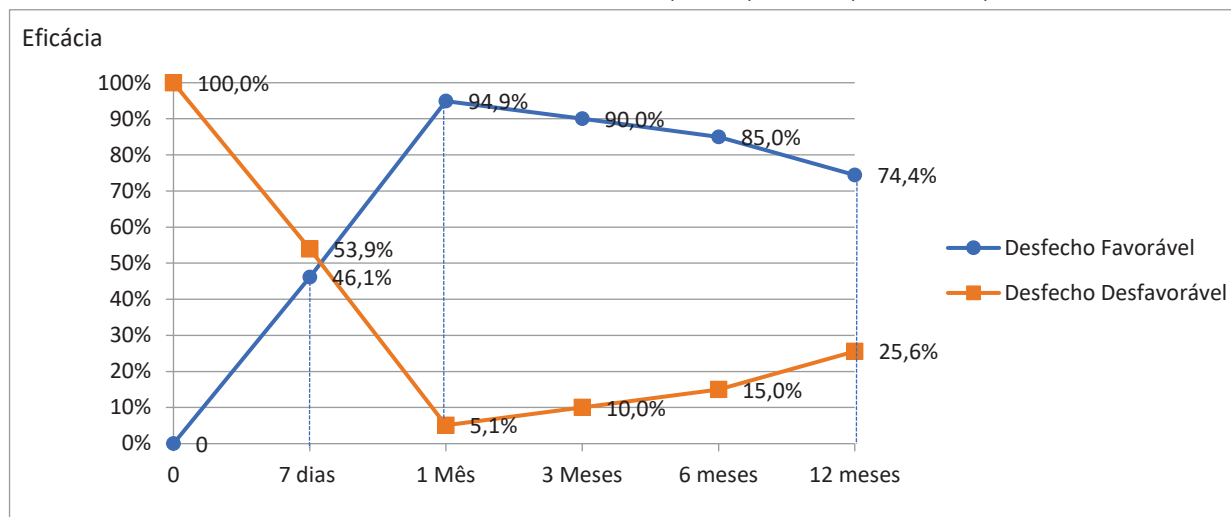
Doze dos 18 pacientes exibiram resposta desfavorável ao sétimo dia da medicação e presença de HIP acima de 50% do registro EEG. Seguindo o protocolo, esses pacientes dobraram a dose do ACTH (1mg/Kg) completando 21 dias de terapia e seguiram mais 2 semanas com prednisolona para a sua retirada.

4.2.3 Durante o Período de Seguimento de 3 a 12 Meses do Tratamento com o ACTH

Na evolução observou-se um aumento significativo da remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) comparando a condição pré-tratamento com o sétimo dia e trigésimo dia da terapia, passando para 46,1% ($p < 0,001$) e 94,9% respectivamente.

Após 1 ano de seguimento, das trinta e nove crianças que completaram o tratamento com ACTH, 76,9% deles seguiram com desfecho favorável, ou seja persistiam sem espasmos e sem HIP no EEG ($p=0,012$) (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS DE 7 DIAS A 12 MESES DA TERAPIA COM ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



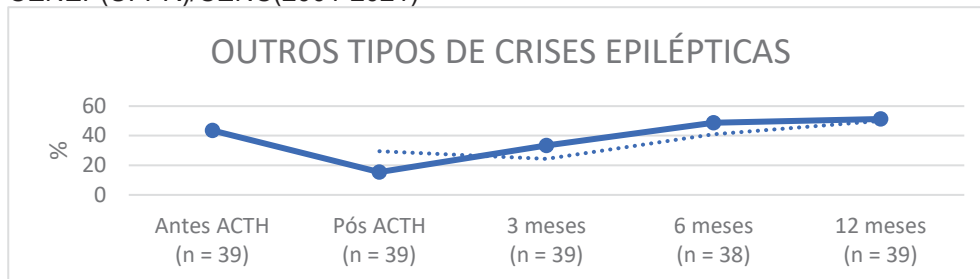
FONTE: O autor (2023)

*Mc Nemar test $p,0,001$ (7 dias e 1 mês) e $p=0,012$ (7 dias e 1 ano)

Houve uma redução inicial significativa na frequência de crises epiléticas ($p < 0,001$), com posterior aumento para níveis semelhantes aos iniciais (GRÁFICO 2). Dos 37 casos com desfecho clínico favorável, oito (21,6%) pacientes recidivaram com espasmos e HIP no EEG. Quatro deles (10,8%) se manifestaram nos primeiros

6 meses e 4 (10,8%) até completar 1 ano. Cinco pacientes apresentaram-se clinicamente suspeitos para recidivas, embora não foram confirmados pelo vídeo-EEG.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS - CENEP(UFPR)/CENC(2001-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p < 0,001$, linha pontilhada móvel = média

Houve redução da hipotonia em 65,4% ao exame físico ($p < 0,001$), sem modificação significativa na frequência de espasticidade ($p = 0,69$) (ANEXO 6-A). Observou-se aumento de intercorrências clínicas aos 6 meses ($p = 0,04$), mas sem diferença entre a frequência observada aos 3 meses e 12 meses ($p = 0,79$) (ANEXO 6-B). Os eventos clínicos mais frequentes na amostra foram a insônia, irritabilidade, rouquidão e pneumonite, infecção do trato urinário e reação medicamentosa. As recidivas foram registradas em oito casos (20,5%), 4 durante os primeiros 6 meses de seguimento.

4.2.4 Durante o Período de Seguimento Após 12 Meses do Tratamento com o ACTH

Na última avaliação, conduzida de forma prospectiva em 38 pacientes, seis deles apresentavam transtorno do espectro autista (15,6%) e 29 (73,6%) epilepsia (TABELA 6).

TABELA 6 – DIAGNÓSTICO FINAL – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

DIAGNÓSTICO	n=38 (%)
Epilepsia	28 (73,6%)
Transtorno do Espectro Autista	6 (15,6%)
Outros	7 (17,9%)

FONTE: O autor (2023)

4.3 EFICÁCIA COM O ACTH

4.3.1 Eficácia Após o Sétimo Dia de Tratamento

A presença de lesão ou alteração do exame de neuroimagem não levou a maior número de pacientes com desfecho clínico desfavorável (ANEXO 5-A). Após o sétimo dia de terapia com o ACTH, dos 39 pacientes 46,1% encontravam-se sem espasmos e sem HIP no EEG. Com 7 dias de tratamento, a eficácia não esteve associada estatisticamente a outras características da amostra como descrito na TABELA 7.

Porém o aumento do lag do ACTH e crianças em idades maiores no tratamento apresentaram tendência estatística ($p=0,05$ e $p=0,08$) para a ocorrência de desfechos desfavoráveis. As análises da eficácia ao sétimo dia de acordo com o peso, APGAR 1º minuto e APGAR no 5º minuto foram realizados em 36, 38 e 37 pacientes respectivamente.

TABELA 7: EFICÁCIA AO SÉTIMO DIA E CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO– CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n =18)	GDD (n =21)	p
Idade no ACTH*	11 (7-14,7)	15 (10-20)	0,08 ¹
Dose VGB*	150 (125-150)	136 (120-166)	0,67 ¹
Lag do ACTH*	5 (2-10)	6 (3-14)	0,05 ¹
Início dos espasmos *	5 (4- 6,7)	6 (4-8)	0,48 ²
Sexo Masculino	14 (77,7%)	14 (66,6%)	0,49 ¹
Parto Cesárea	10 (55,5%)	12 (57,1%)	1,00 ²
Prematuridade	3(16,7%)	6(28,6%)	0,46 ²
Idade gestacional **	38 (35-38,7)	38(35-38)	0,19 ¹
Peso (gr)(média ±DP) ^a	2640 ± 788,9	2894 ± 762,3	0,23 ³
APGAR 1º minuto ^b < 7	4 (22,2%)	3 (42,8%)	0,68 ²
APGAR 5º minuto ^c < 7	1 (5,5%)	1 (4,7%)	1,00 ²
Classificação da lesão			
Pré-natal	5 (27,7%)	10 (47,6%)	
Perinatal	8 (44,4%)	9 (42,8%)	0,34 ⁴
Pós-natal	1 (5,5%)	1 (4,7%)	
Sem lesão definida	4 (22,2%)	1 (4,7%)	
História familiar	1 (5,5%)	2 (9,4%)	1,00 ²
Doenças associadas	4 (22,2%)	6 (28,5%)	0,84 ²
História de epilepsia prévia	7 (38,8%)	10 (47,6%)	0,58 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney, ²Teste exato de Fisher, ³Teste t de Student ⁴Teste qui-quadrado de Pearson ^an = 36 ^bn = 38 ^cn = 37, DP: Desvio padrão, * med (IIQ)) meses; ** semanas. IIQ- intervalo-interquartil. gr=gramas. GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.

Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH.

Outras características da síndrome de West, dentre elas, a presença de uma doença subjacente, o tempo do início dos espasmos, não demonstraram diferença estatística quanto aos grupos com resposta favorável ou desfavorável ao sétimo dia de tratamento (TABELA 8).

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS ESTUDO AO SÉTIMO DIA DA TERAPIA – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 18)	GDD (n = 21)	p
Diagnóstico SW prévio	8 (44,4%)	7 (33,3%)	0,47 ²
Apresentação da SW			
Sintomática	14 (77,7%)	20 (95,2%)	0,10 ³
Criptogênica	4 (22,2%)	1 (5,5%)	
Doenças cromossômicas	3 (16,6%)	8 (44,4%)	0,13 ¹
Início dos espasmos (meses) ²	5 (27,7%)	6 ((33,3%)	0,48 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher, ²Teste de Mann-Whitney,

³Pearson's Chi-squared , DNPM: Desenvolvimento neuropsicomotor,

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável

4.3.2 Eficácia Após 1 Mês de Tratamento

Trinta e nova pacientes completaram o tratamento com a terapia combinando o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) a vigabatrina (VGB). Após 1 mês, 37 (94,8%) crianças evoluíram com cessação dos espasmos epilépticos e da hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG).

A resposta clínico-eletroencefalográfica com 1 mês do tetracosactide não demonstrou associação estatística com as características da amostra, conforme ilustrado na TABELA 09.

As análises da eficácia de acordo com o peso, APGAR 1º. Minuto e APGAR no 5º. foram realizadas utilizando 36, 38 e 37 pacientes, dados não disponíveis nos registros médicos. A presença de lesões estruturais na neuroimagem não impactaram no desfecho clínico após 1 mês da terapia com o ACTH, dados de 38 pacientes (ANEXO 5-B).

TABELA 9 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 MÊS DA TERAPIA COM O ACTH – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 37)	GDD (n = 2)	p
Dose VGB*	150 (131- 154)	143(120-150)	1,0
Lag do ACTH	5 (3 -11)	14, (8,75 – 20)	0,51 ¹
Sexo			
Masculino	27 (72,9%)	1 (50,0%)	0,48 ²
Feminino	10 -(27,1%)	1(50,0%)	
Parto cesárea	21(56,7%)	1 (50,0%)	0,93 ¹
Idade gestacional *(semanas)	38 (35 -38)	37 (36,5- 37,5)	0,63 ¹
Peso (gr)(média ± DP) ^a	2719 ± 900,3	2562 ± 900,3	0,74 ³
APGAR 1º minuto ^b			
Inferior a 7	7 (18,9%)	0	1,00 ²
APGAR 5º minuto ^c			
Inferior a 7	2 (5,4%)	0	1,00 ²
Classificação da lesão			
Pré-natal	14 (37,8%)	1 (50,0%)	0,92
Perinatal	16 (43,2%)	1 (50,0%)	
Pós-natal	2 (5,4%)	0	
Sem lesão definida	5(13,5%)	0	
História familiar	3 (81,0%)	0	0,67
História de epilepsia prévia	15 (40,5%)	2 (100,%)	0,09
Doenças associadas	10 (27,0%)	0	0,39

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ²Teste exato de Fisher ³Teste t de Student

⁴Teste qui-quadrado de Pearson ^an = 36 ^bn = 38 ^cn = 37

IIQ- intervalo-interquartil, *(med (IIQ)) meses; DP: Desvio padrão

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.
gr=gramas. Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH

As formas de apresentação da SW, assim como o tempo do início dos espasmos e as doenças associadas não influenciaram o tipo de desfecho clínico observado após 30 dias do tratamento (TABELA 10).

TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 MÊS DA TERAPIA COM O ACTH – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 37)	GDD (n = 2)	p
Diagnóstico SW prévio	14(37,8%)	1(50,0%)	0,73 ¹
Apresentação da SW			
Sintomática	32(86,4%)	2(100%)	0,57 ¹
Criptogênica	5(100%)	0	
Doenças cromossômicas	10(27,0%)	1 (50,0%)	0,48 ¹
Início dos espasmos* (meses)	6 (4-7)	6,5(5,7-7,2)	0,65 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ²Teste de Mann-Whitney,

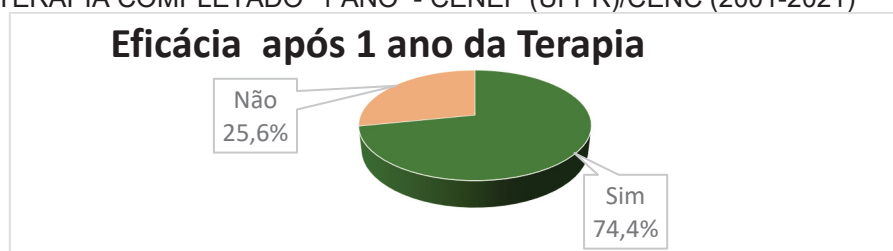
GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.

*(med (IIQ)), IIQ= intervalo-interquartil.

4.3.3 Eficácia Final

Após 1 ano da terapia com o ACTH, 29 pacientes (74,3%) persistiam em RCE (GDF, n = 29), e 25,6% no grupo desfecho desfavorável (GDD, n = 10), contando as recidivas e ou a ausência de controle dos espasmos (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA EFETIVIDADE DA TERAPIA COMPLETADO 1 ANO - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



FONTE: O autor (2023)

No que se refere às características da amostra observou-se predomínio do sexo masculino ($p=0,10$) e a prematuridade (100%) esteve associada a RCE sustentada após 12 meses do tratamento ($p=0,04$) (TABELA 11). As análises da eficácia ao sétimo dia de acordo com o peso, APGAR 1º. Minuto e APGAR no 5º contemplaram 36, 38 e 37 pacientes respectivamente.

TABELA 11 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 28)	GDD (n = 10)	p
Sexo Masculino	23 (79,3%)	5 (50%)	0,10 ²
Parto			
Cesárea	12 (58,6%)	5 (45,4%)	0,72 ²
Vaginal	17 (41,4%)	6 (54,5%)	
Prematuridade	09 (31,0%)	0	0,04²
Idade gestacional*	38 (37,5 -39)	38 (35 -38)	1,00 ¹
Peso (gr) (média ± DP) ^a	2.640 ± 993,7	2.894 ± 993,7	0,30 ³
APGAR 1º minuto ^b			
Inferior a 7	7 (25,0%)	0 (0,0%)	1,00 ²
APGAR 5º minuto ^c			
Inferior a 7	2 (14,8%)	0 (0,0%)	1,00 ²
Classificação da lesão			
Pré-natal	9 (31,0%)	6 (60,0%)	0,25 ⁴
Perinatal	15 (51,7%)	2 (20,0%)	
Pós-natal/Outros	1 (3,4%)	1 (10,0%)	
Sem lesão	4(13,8%)	1 (10,0%)	
Doenças associadas	8 (27,6%)	2 (20,0%)	1,0 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney (mediana e IIQ) ²Teste exato de Fisher ³Teste t de Student ⁴Teste qui-quadrado de Pearson ^an = 36 ^bn = 38 ^cn = 37 ^{*}(med (IIQ)) meses; ^{**} semanas. DP: Desvio padrão, IIQ- intervalo-interquartil.

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável. gr=gramas.

No que se refere aos exames de neuroimagem, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANEXO 5-C). Um paciente não apresentava em seus registros médicos os laudos da neuroimagem, por isso a análise foi realizada em 38 pacientes.

Não se observou, igualmente, diferença entre os grupos em relação às características da Síndrome de West e a eficácia final (TABELA 12).

TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 29)	GDD (n = 10)	p
Diagnóstico SW prévio	11 (37,9%)	4 (40,0%)	1,0 ¹
Apresentação da SW			
Sintomática	25 (86,2%)	9 (90,0%)	0,60 ¹
Criptogênica	4 (13,8%)	1 (10,0%)	
Doenças cromossômicas	7 (24,1%)	4 (40,0%)	1,00 ¹
Início dos espasmos (meses)*	6,0 (3,25-7,5)	5,0 (4-7)	0,50 ²
História familiar positiva	1 (3,4%)	2 (20,0%)	0,15 ¹
História de epilepsia anterior	11 (37,9%)	6 (60,0%)	0,15 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher, ²Teste de Mann-Whitney, IIQ- intervalo-interquartil,

*(med- IIQ) (meses). GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.

A distribuição de frequência de uso de MACE também foi semelhante entre os grupos considerando os desfechos clínicos. (TABELA 13).

TABELA 13 – UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES PARA TRATAMENTO DAS CRISES EPILÉPTICAS LOGO ANTES DE INICIAR A TERAPIA COM O ACTH DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 ANO DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021).

MEDICAÇÕES ANTIPILEÉTICAS	GDF (n = 29)	GDD (n = 10)	p
Número de MACE prévias (med - IIQ) (meses)	2 (2-4)	3 (2,25 – 4,75)	0,30 ¹
1	5 (17,2%)	2 (33,3%)	0,51 ²
2	12 (41,4%)	4 (40,0%)	
3	6 (20,7%)	4 (40,0%)	
4	6 (20,7%)	0 (0,0%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney (mediana e IIQ) ²Teste qui-quadrado de Pearson

MACE: medicações anti-criSES epilépticas, IIQ: intervalo interquartil.

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável

Não se observou diferença entre os grupos em relação à idade de início do ACTH, *Lag* do ACTH, idade de início dos espasmos na SW e a dose da VGB (TABELA 14).

TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1 ANO DA TERAPIA - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	GDF (n = 29)	GDD (n = 10)	p
Idade de início (med- IIQ) meses	6 (4 -7)	5 (3,25-7,5)	0,50 ¹
<i>Lag</i> do ACTH	4 (3-11)	6,5 (3,2-16)	0,32 ¹
<i>Idade no ACTH</i>	12 (11-24)	13,5 (9-18)	0,46 ¹
<i>Dose da VGB</i>	150 (125-150)	120 (112-155)	0,12 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ACTH= hormônio adrenocorticotrófico, VGB=vigabatrina
Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH

Na análise de regressão logística multivariada, considerando as características dos pacientes, da SW e do tratamento, observou que o sexo feminino foi selecionado quase como variável independente, aumentando em 5 vezes a chance de desfecho desfavorável após 1 ano da terapia (OR = 5,52, IC 95% = 1,19-25,51, p = 0,05). (TABELA 15)

TABELA 15 – FATORES PREDITIVOS DE DESFECHO DESFAVORÁVEL APÓS 1 ANO DA TERAPIA - CENEP (UFPR) /CENC (2001-2021)

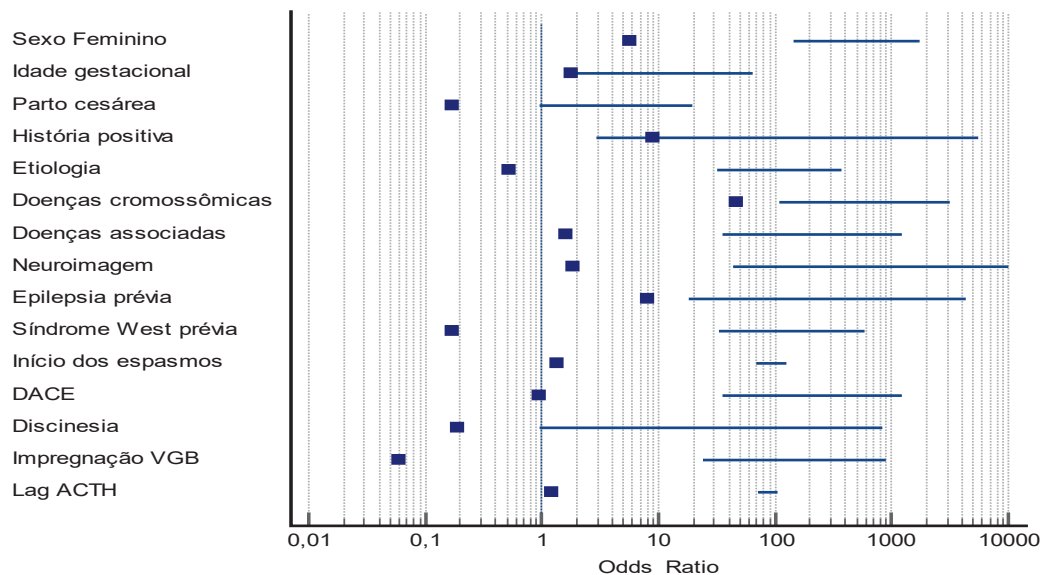
FATORES	OR (*Odds ratio)	IC 95%	p
Sexo Feminino	5,65	1,48-16,69	0,05
Idade gestacional	1,82	0,63-1,90	0,16
Parto cesárea	0,17	0,001-1,90	0,38
História positiva para epilepsia	9,16	0,03-53,89	0,40
Etiologia	0,53	0,33-35,70	0,83
Doenças cromossômicas	47	1,12-3077	0,10
Doenças associadas	1,62	0,37-11,96	0,80
Neuroimagem	1,86	0,45-97,89	0,73
Epilepsia prévia	7,97	0,19-40,96	0,19
Síndrome West prévia	0,17	0,34-5,61	0,30
Início dos espasmos	1,34	0,72-1,20	0,60
MACE	0,97	0,37-11,96	0,97
Discinesia	0,19	0,001-7,95	0,40
Impregnação pela VGB	0,06	0,25-8,67	0,31
<i>Lag do ACTH</i>	1,20	0,75-1,01	0,22

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Regressão logística multivariada,
MACE Medicamentos anti-convulsivos, VGB – vigabatrina IC – intervalo de confiança, *Lag do ACTH*=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH, ACTH = hormônio adrenocorticotrófico. * razão de chances.

O GRÁFICO 5 ilustra os OR e IC 95% para os fatores estudados. Observa-se uma tendência para desfecho desfavorável com o gênero feminino ($p=0,05$).

GRÁFICO 5 – GRÁFICO FOREST PLOT DE FATORES DE RISCO PARA DESFECHO DESFAVORÁVEL - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



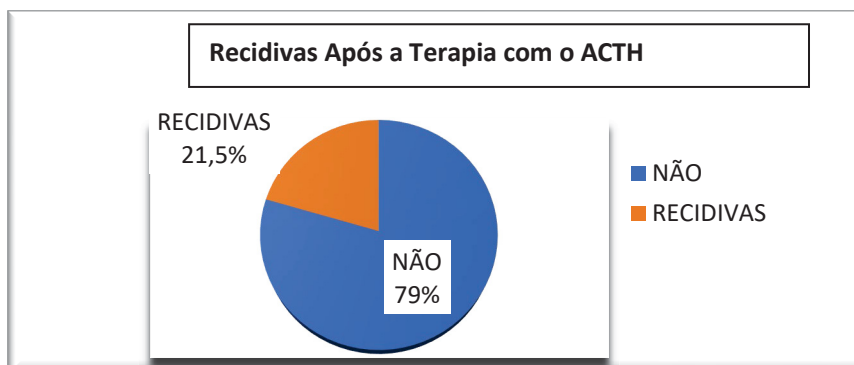
FONTE: O autor (2023).

NOTA: Regressão logística multivariada História positiva= história positiva para epilepsia.

4.3.3.1.1 Recidivas

Das 37 crianças do grupo com desfecho clínico favorável após 1 mês da terapia, oito (21,5%) evoluíram com recidivas da SW (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DAS RECIDIVAS DURANTE O PRIMEIRO ANO - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



FONTE: O autor (2023).

Quatro deles (10,8%) se manifestaram nos primeiros 6 meses e outros 4 (10,8%) até completar 1 ano. As características da amostra não estiveram relacionadas a ocorrência de recidivas no período de 3 meses a 12 meses de seguimento (TABELA 16).

TABELA 16 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM A PRESENÇA DE RECIDIVAS – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	Ausência de Recidivas (n = 31)	Presença de Recidivas (n= 8)	p
Sexo Feminino	7 (22,6%)	4 (50,0%)	0,18 ²
Parto Cesárea	18 (58,1%)	4 (50,0%)	0,70 ²
Prematuridade	09 (31,0%)	0	0,16 ²
Idade gestacional*	38 (35 -38)	38,5 (37,7 -39)	0,27 ¹
Peso (gramas ± DP) ^a	2634.4± 960.5	2976.8 ± 441,9	0,16 ³
APGAR 1º minuto ^b			
Inferior a 7	7 (24,1%)	0	0,30 ²
APGAR 5º minuto ^c			
Inferior a 7	2 (14,8%)	0	1,00 ²
Classificação da lesão			
Pré-natal	10 (31,0%)	5 (60,0%)	0,18 ⁴
Perinatal	16 (51,6%)	1 (12,5%)	
Pós-natal/Outros	1 (3,2%)	1 (12,5%)	
Sintomáticas	27(87,0%)	7 (87,5%)	1,0 ¹
Doenças associadas	8 (25,8%)	2 (25,0%)	1,0 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney (mediana e IIQ), ²Teste exato de Fisher, ³Teste t de Student

⁴Teste qui-quadrado de Pearson ,

^an = 36 ^bn = 38 ^cn = 37, DP= Desvio padrão, *(med (IIQ)) semanas

Semelhante, as características do tratamento não demonstraram associação com a apresentação de recidivas (TABELA 17). Quanto aos exames de neuroimagem, não se observou diferença significativa de acordo com a ocorrência de recidivas (ANEXO 5-D).

Doses maiores de ACTH seguidas do uso da prednisolona em 12 crianças não reduziram as taxas de recidivas. Porém, crianças em uso de maiores dosagens da VGB apresentaram uma tendência estatística em não desenvolvê-las (p=0,09).

TABELA 17 – CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO COM O ACTH DE ACORDO COM A PRESENÇA DE RECIDIVAS - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

TRATAMENTO	Ausência de Recidivas (n = 31)	Presença de Recidivas (n= 8)	P
Doses VGB (mg/Kg)	150 (120-172,5)	120 (120-150)	0,09 ¹
Duração do ACTH			
14 dias	15 (48,4%)	3 (37,0%)	0,68 ²
21 dias	16 (51,6%)	5 (62,0%)	
Dose Dobrada	9 (29%)	3 (37,5%)	0,68 ²

FONTE: O autor (2023).

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ²Teste exato de Fisher

VABAM (*vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging*) *(med (IIQ))
VGB=Vigabatrina.

Além dos espasmos epilépticos e da HIP, foi observada a presença de outros tipos de crises epilépticas que demonstraram associação com etiologia conhecida para SW (**p = 0.004**). Crianças com histórico de lesão perinatal apresentaram tendência em desenvolvê-las (p=0,05).

4.4 TOLERABILIDADE COM O ACTH

De 39 pacientes que completaram o tratamento, trinta e três (84,6%) tiveram efeitos colaterais, representados pela hipertensão arterial sistêmica (48,7%), discinesia (41,0%), sintomas gastrointestinais (38,5%) e infecção (30,1%).

Outros efeitos colaterais registrados foram alterações laboratoriais (30,1%), irritabilidade (23,1%) e hipotonia (17,9%), com edema, sudorese e crises convulsivas observadas em menos de 10% dos casos (TABELA 18).

Nove crianças (23,1%) evoluíram com impregnação pela vigabatrina (VGB) no exame de neuroimagem compatíveis com VABAM (*vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging*), sendo um caso localizado na retina.

As lesões regrediram ao término do ACTH e com a redução gradual da vigabatrina durante o seguimento (TABELA 19).

TABELA 18 – CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	n =39 (%)
Idade de início (med-IIQ)(meses)	13,0 (9-19)
Lag do ACTH	5,0 (3-11)
Alterações laboratoriais	12 (30,1%)
Leucocitose/anemia	7 (58,3%)
Infecção urinária	2 (16,7%)
Hipocalcemia	1 (8,3%)
Glicosúria	1 (8,3%)
Hipertrofia ventrículo	1 (8,3%)
Efeitos colaterais	33 (84,6%)
HAS	19 (48,7%)
Impregnação na RM	9 (23,1%)
Discinesia	16 (41,0%)
Sintomas gastrointestinais	15 (38,5%)
Distensão abdominal	5 (15,6%)
Hiporexia	3 (9,4%)
Gastrite	2 (6,2%)
Aumento do apetite	2 (6,2%)
Vômitos	1 (3,1%)
Candidíase oral	1 (3,1%)
Infecção	12 (30,1%)
Irritabilidade	9 (23,1%)
Hipotonia	7 (17,9%)
Edema	2 (5,1%)
Sudorese	1 (2,6%)
Crise convulsiva	1 (2,6%)

FONTE: O autor (2023)

NOTA: RM - Ressonância magnética,
HAS= Hipertensão arterial sistêmica, *Lag do ACTH* = tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH,
IIQ= intervalo interquartil, med= mediana

Os efeitos colaterais, discinesias, VABAM (*vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging*) não apresentaram relação com as características da síndrome de West conforme descreve a TABELA 19. A discinesia apresentou uma tendência estatística a ocorrer nas apresentações sintomáticas da síndrome de West ($p=0,06$).

TABELA 19 – CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH E OS ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE WEST - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

Aspectos do Tratamento	Não (6)	Sim (33)	p
Efeitos colaterais			
Apresentação da SW			
Criptogênica	2 (33,3%)	3 (9,1%)	0,16 ¹
Sintomática	4 (66,6%)	30 (91,9%)	
Classificação da Lesão			
Pré-natal	3 (50,0%)	12 (36,4%)	0,24 ²
Perinatal	1 (16,7%)	16 (48,5%)	
Pós-natal/outros	0	2 (6,1%)	
Sem lesão	2 (33,3%)	3 (9,1%)	
Discinesia			
Apresentação da SW			
Criptogênica	5 (21,7%)	0	0,06 ¹
Sintomática	18 (78,3%)	16 (100,0%)	
2 ou mais lesões	7 (30,4%)	3 (18,8%)	0,47 ¹
Classificação da Lesão			
Pré-natal	8 (34,8%)	7 (43,8%)	0,10 ¹
Perinatal	8 (34,8%)	9 (56,2%)	
Pós-natal/outros	2 (8,7%)	0	
Sem lesão	5 (21,7%)	0	
VABAM			
Apresentação da SW			
Criptogênica	4 (13,3%)	1(11,1%)	0,09 ¹
Sintomática	26 (86,7%)	8 (84,9%)	
2 ou mais lesões	8 (26,7%)	2 (26,2%)	0,18 ¹
Classificação da Lesão			
Pré-natal	11 (36,7%)	4 (44,4%)	0,74 ²
Perinatal	14 (46,7%)	3 (33,4%)	
Pós-natal/outros	1 (3,3%)	1 (11,1%)	
Sem lesão	4 (13,3%)	1 (11,1%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ²Teste qui-quadrado de Pearson,

VABAM (*vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging*)

Crianças com início tardio dos espasmos tiveram maior chance de evoluir com efeitos colaterais (**p=0,03**) (TABELA 20).

TABELA 20 – EFEITOS DO USO DO ACTH DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DOS ESPASMOS E COM O LAG DO ACTH - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EFEITOS COLATERAIS	Não (n=6)	Sim (n = 33)	P
Idade de início espasmos* (meses)	3,5 (2,2-4,7)	6 (4 - 8)	0,03¹
Lag do ACTH	8 (4,5-13)	4 (3-11)	0,29 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ACTH: hormônio adrenocorticotrófico, *med (IIQ))
IIQ – intervalo interquartil. Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH

Crianças em uso de doses dobradas de ACTH exibiram uma tendência a desenvolver efeitos colaterais (p=0,07). Outros aspectos do tratamento não demonstraram diferenças estaticamente significantes quando avaliada a presença de efeitos colaterais (TABELA 21).

TABELA 21– CARACTERÍSTICAS DO INÍCIO DO USO DO ACTH E OS ASPECTOS DO TRATAMENTO - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

TRATAMENTO	Efeitos colaterais (6) Não	Efeitos colaterais (33) Sim	p
Doses VGB *	135 (120-172,5)	150 (120-150)	0,92 ¹
Duração do ACTH			
14 dias	3 (50,0%)	15 (45,4%)	0,83 ³
21 dias	3 (50,0%)	18 (55,6%)	
Dose dobrada do ACTH	0	12 (36,4%)	0,07 ²
Discinesia			
Dose VGB *	140 (120-150)	150(124,5-167,5)	0,41 ¹
ACTH			
14 dias	12 (52,2%)	6 (37,5%)	0,51 ²
21 dias	11 (47,8%)	10 (62,5%)	
Dose dobrada do ACTH	5 (21,7%)	7 (43,8%)	0,14 ²
VABAM			
Dose VGB*	138 (120-162)	150 (130-150)	0,42 ¹
ACTH			
14 dias	15 (50,0%)	3 (33,3%)	0,46 ²
21 dias	15 (50,0%)	6 (66,7%)	
Dose dobrada do ACTH	8 (26,7%)	4 (44,4%)	0,41 ²

FONTE: O autor (2023).

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney, *(mediana e IIQ) ²Teste exato de Fisher ³Teste qui-quadrado de Pearson.

VABAM (*vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging*) *(med (IIQ)) mg/Kg. IIQ- intervalo-interquartil, VGB=vigabatrina, ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

4.5 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA

A última fase da pesquisa foi conduzida em 38 pacientes (mediana de 21,5 meses), de forma presencial em 30 indivíduos e por telefone em 8 deles. Na ocasião, as crianças apresentavam idade entre 2 a 10 anos de idade (média de 6 anos) e 73,6% delas evoluíram para epilepsia, sendo dois para síndrome de Lennox Gastaut (TABELA 22).

TABELA 22 – AVALIAÇÃO FINAL DE ACORDO E PRESENÇA DE EPILEPSIA E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

DIAGNÓSTICO	n=38
Epilepsia	28 (73,6%)
Transtorno do Espectro Autista	6 (15,7%)

FONTE: O autor (2023)

4.5.1 Epilepsia

As características da amostra não estiveram relacionadas à maior proporção de pacientes com epilepsia na última avaliação (TABELA 23). A análise do peso e APGAR (1º e 5º minuto) foram realizadas em 35, 37 e 36 pacientes respectivamente.

TABELA 23 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	Epilepsia Não (n = 10)	Epilepsia Sim (n= 28)	p
Sexo Feminino	1 (10,0%)	10 (35,7%)	0,22 ¹
Parto			
Cesárea	6 (58,1%)	15 (50,0%)	0,86 ¹
Vaginal	4 (40,0%)	13 (46,4%)	
Prematuridade	09 (40,0%)	0	0,16 ¹
Peso (gramas ± DP) ^a	2.640 ± 993,7	2.894 ± 993,7	0,30 ²
APGAR Inferior a 7			
1º minuto ^b	7 (24,1%)	0	0,30 ¹
5º minuto ^c	2 (14,8%)	0	0,09 ¹
Classificação da Lesão			
Pré-natal	4 (40,0%)	10 (35,7%)	0,22 ³
Perinatal	3 (30,0%)	14 (50,05%)	
Pós-natal/Outros	0	2 (7,1%)	
Sem lesão	3 (12,9%)	7,1(12,5%)	
Doenças associadas	2 (20,0%)	9 (32,1%)	0,69 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ²Teste t de Student ³Teste qui-quadrado de Pearson ^an = 35 ^bn = 37 ^cn = 36, DP: Desvio padrão .

No que se refere a eficácia e recidivas, não se observou diferença estatisticamente significativa de acordo com os grupos com a presença do diagnóstico de epilepsia (TABELA 24). Crianças que se mantiveram em remissão dos espasmos e da hipsarritmia (RCE) após 1 ano do tratamento com o ACTH apresentaram uma tendência em não apresentar epilepsia na última avaliação. ($p=0,08$).

TABELA 24 – RCE E RECIDIVAS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	Epilepsia		p
	Não (n= 10)	Sim (n =28)	
Recidiva	0	8 (28,5%)	1,00 ¹
RCE favorável			
Sétimo dia	7 (70,0%)	11 (39,3%)	0,14 ²
Após 30 dias	0	1 (3,6%)	1,00 ²
Eficácia final	10 (100%)	10 (35,7%)	0,08 ²
HIP acima de 50%	2 (20,0%)	9 (32,1%)	0,69 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fischer, ²Teste chi-quadrado de Pearson.

HIP=hipsarritmia. RCE= remissão clínico-eletroencefalográfica.

A análise dos exames de neuroimagem, conduzida em 37 pacientes, não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a presença de epilepsia na última avaliação (ANEXO 5-E). Um paciente não apresentava o exame de imagem disponível para análise do estudo.

4.5.1.1 Presença de Crises Epilépticas na Última Avaliação

Quando avaliado a presença das características da amostra, elas não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à presença de crises epilépticas na última avaliação (TABELA 25).

Pacientes com epilepsia prévia tinham maior chance de reportar crises epilépticas na avaliação final ($p=0,02$). A análise dos exames de neuroimagem, realizada em 37 crianças, não mostrou relação estatística quando avaliada a presença de crises epilépticas no último seguimento do estudo (ANEXO 5-F).

TABELA 25 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	Sem crises	Com Crises	p
	(n = 19)	(n= 19)	
Sexo Feminino	3 (15,8%)	8 (42,1%)	0,15 ¹
Apresentação sintomática	15 (78,9%)	18 (94,7%)	0,33 ¹
Classificação da lesão			
Pré-natal	7 (36,8%)	7 (36,8%)	0,27 ²
Perinatal	8 (42,1%)	9 (47,4%)	
Pós-natal/Outros	0	2 (10,5%)	
Sem lesão	4 (12,9%)	1 (12,5%)	
Doenças associadas	2 (20,0%)	9 (32,1%)	0,69 ¹
Epilepsia prévia	1(10,0%)	15(53,6%)	0,02¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ²Teste qui-quadrado de Pearson

No que se refere a resposta a terapia, as recidivas estiveram associadas estaticamente a presença de crises epiléticas na última avaliação (**p=0,03**). Por outro lado, a ausência de espasmos e HIP por pelo menos 1 ano da terapia, relacionaram-se á ausência de crises na ultima avaliação (**p=0,03**) (TABELA 26).

TABELA 26 – RESPOSTA CLÍNICO-ELETROENCEFALOGRÁFICA E RECIDIVAS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA AVALIAÇÃO FINAL– CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	Sem crises	Com Crises	p
	(n = 19)	(n= 19)	
Recidiva	0	8 (42,1%)	0,03²
RCE			
Sétimo dia	12 (63,2%)	6 (31,6%)	0,10 ²
HIP acima de 50%	4 (21,1%)	7 (36,8%)	0,47 ²
Após 30 dias	19 (100%)	18 (94%)	1,00 ²
Eficácia Final	19(100%)	11(57,9%)	0,03²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher

RCE= Remissão clínico-eletroencefalográfica.

Não se observou diferença entre os grupos em relação à idade de início dos espasmos e de início do ACTH de acordo com a presença de crises epiléticas na última avaliação (p=0,10 e p=0,75). Porém, crianças com maior lag do ACTH demonstraram uma tendência a apresentar crises epiléticas na avaliação final (p=0,06) (ANEXO 5-G).

4.5.2 Progressão para Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Analisando as características dos pacientes, não se evidenciou diferenças entre os grupos de acordo com o desenvolvimento de TEA (TABELA 27).

TABELA 27 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA DE ACORDO COM A PROGRESSÃO PARA TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	TEA Não (n = 32)	TEA Sim (n= 06)	p
Idade de início espasmos*	6 (4 - 7,2)	5 (4 - 11,2)	0,90 ¹
Lag do ACTH*	4 (3 - 10)	10,5 (6 , 2-14)	0,18 ¹
Sexo			
Feminino	9 (28,1%)	2 (33,3%)	1,00 ²
Classificação da lesão			
Pré-natal	11 (34,4%)	3 (50,0%)	0,88 ³
Perinatal	15 (46,9%)	2 (33,3%)	
Pós-natal/Outros	2 (6,2%)	0	
Sem lesão	4(12,5%)	1(16,7%)	
Doenças associadas	11(34,4%)	0	0,15 ²

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney (mediana e IIQ) ²Teste exato de Fischer, ³Teste qui-quadrado de Pearson. DP: Desvio padrão *(med (IIQ)) meses. Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH

No que se refere aos exames de neuroimagem, não se observou diferença entre os grupos quanto a evolução para TEA (ANEXO 5-H). Um paciente não apresentava o exame de imagem disponível, portanto foram analisados os dados de 37 pacientes. Não houve diferença entre os grupos estudados quanto a RCE e recidivas em relação ao desenvolvimento de TEA (TABELA 28).

TABELA 28–RESPOSTA CLÍNICO-ELETROENCEFALOGRÁFICA E RECIDIVAS DE ACORDO COM A PROGRESSÃO PARA TEA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

CARACTERÍSTICAS	TEA Não (n = 32)	TEA Sim (n= 06)	p
Apresentação sintomática	28 (87,5%)	5 (83,3%)	1,00 ¹
Recidiva	7 (21,9%)	1 (16,7%)	1,00 ¹
RCE favorável			
Sétimo dia	15 (46,9%)	3 (50,0%)	1,00 ¹
Após 30 dias	31 (96,9%)	6 (100%)	1,00 ¹
Final	25 (78,1%)	5 (83,3%)	1,00 ¹
HIP acima de 50%	10 (31,2%)	1 (16,7%)	0,65 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher. HIP=hipsarritmia no EEG.

RCE=remissão clínico-eletroencefalográfica. TEA=transtorno do espectro autista.

5 – DISCUSSÃO

Os resultados dessa coorte conduzida em duas fases (retrospectiva e prospectiva) apontam para a eficácia superior da terapia combinada na Síndrome de West e demonstram o seu impacto na continuidade da epilepsia e transtornos do desenvolvimento, em crianças que falharam com a VGB.

Na amostra estudada, a terapia sequencial utilizou doses elevadas do ACTH sintético (tetracosactide), com administração diária e intramuscular por 14 ou 21 dias, associado à vigabatrina em doses terapêuticas (100 -180 mg/kg). A posologia inicial do ACTH sintético foi de 0,5 mg/Kg/diária, equivalente a 40 a 50 UI da forma natural, administrado em consonância com a secreção matinal de cortisol, dados os riscos de supressão do eixo adrenal-hipofisário-hipotalâmico (MARINHO, 2005). O protocolo embasou-se nas maiores taxas de remissão clínico-eletroencefalográfica (RCE) em pesquisas clínicas e ou com modelos animais, utilizando dosagens mais altas do ACTH (BARAM et al., 1996; DRESSLER et al., 2019; KELLEY & KNUPP 2018)

Segundo a literatura atual, os efeitos da terapia combinada podem ser verificados em curto prazo, já nos primeiros dias do tratamento (RAMANTANI et al., 2022; RIIKONEN, 2016; HUSSAIN, 2018; HANCOCK et al., 2013). Para examinar as suas respostas precoces, o presente estudo avaliou os pacientes ao sétimo dia de tratamento, sendo o tempo de tratamento definido pela RCE. As crianças com evolução desfavorável utilizaram a medicação por 21 dias. Aquelas com persistência da HIP em mais de 50% do eletroencefalograma tiveram a sua dosagem dobrada, seguida pela prednisolona para retirada da medicação. Portanto, a dose e o tempo do tratamento hormonal dependeram da RCE ao sétimo dia e da proporção de HIP no EEG determinada pelo epileptologista.

Diferente do estudo de O'CALLAGHAN et al. (2017) que permitiu aumentos de doses do ACTH entre 7º. ao 14 o. dia, o presente estudo utilizou o sétimo dia para realizar os ajustes do protocolo. A escolha se baseou na ação precoce do ACTH isolado ou associado (RIIKONEN, 2020) e no perfil de farmacoresistência dos pacientes atendidos nos dois ambulatorios. A maioria dos participantes iniciou o tratamento da SW em outros locais, condição que pode levar ao retardo da terapia e influenciar a RCE (O'CALLAGHAN et al., 2017). De uma forma geral, pacientes com a SW demoram cerca de 4 meses para iniciar o tratamento, seja pelo diagnóstico

tardio ou acesso ao tratamento hormonal (HUSSAIN, et al. 2017). Dados que impactaram na escolha das medicações e posologias utilizadas na pesquisa.

5.1 EFICÁCIA

5.1.1 Eficácia Após o Sétimo Dia e com 1 Mês da Terapia Combinada

O conceito de terapia combinada na SW é empregado para a administração de duas medicações iniciadas de forma concomitante (PAVONE et al., 2020; O'CALLAGHAN et al., 2017; BARBARROSA, et al., 2020), embora outras definições sejam aplicáveis. O termo biomédico "*drug therapy combination* significa quando duas ou mais medicações são administradas ao mesmo tempo para um efeito combinado" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). A amostra atual foi composta por crianças que falharam com doses terapêuticas da VGB (100-200 mg/Kg) (OUNISSE, et al., 2019) e tiveram a adição do tetracosactide ao seu tratamento.

Segundo a literatura, o ACTH isoladamente leva a maior resolução das descargas interictais e dos espasmos comparado a outras medicações (VIGEVANO & CILIO 1997; RIIKONEN, 2014). Essas respostas são mais precoces, ocorrendo em uma média de 2 dias, quando utilizada a combinação entre o ACTH e a VGB (O'CALLAGHAN et al., 2017; RIIKONEN, 2020). Esses dados discordam amostra estudada, na qual menos de 50% dos casos apresentaram RCE favorável ao 7º dia com a TC, embora O'CALLAGHAN et al., (2017) analisaram a terapia combinada inicial com a VGB e o ACTH.

Resultados semelhantes a amostra estudada, foram descritos no estudo de HEREKAR et al. (2010), cujos 6 pacientes demonstraram eficácia máxima (100%) apenas após a 1 semana da terapia.

O primeiro grande estudo multicêntrico randômico utilizando a combinação de medicações (tetracosactide ou prednisolona associado VGB) foi realizado por O'CALLAGHAN et al. (2017), que exibiu uma eficácia de 72% na resolução dos espasmos epiléticos do 14º. ao 42º. dia e caiu para 66% quando avaliada a resposta clínico-eletroencefalográfica. Diferente da presente pesquisa, os autores iniciaram a VGB 50mg/Kg concomitante ao tetracosactide (40 UI) em dias alternados e em crianças com diagnóstico recente da SW (O'CALLAGHAN et al., 2017). Outro estudo foi conduzido por BARBARROSA et al. (2020) o qual reportou uma eficácia

semelhante (60%), em 6 meses de seguimento, com as doses de ACTH e VGB de 0,0125mg/Kg/dia e 25mg/Kg.

A amostra estudada documenta uma resposta clínico-eletroencefalográfica favorável ao sétimo dia e após 1 mês de 46,1% e 94,8% respectivamente, com o uso sequencial da vigabatrina e tetracosactide (100-200mg/Kg/dia e 0,5mg/Kg/dia). Dados que corroboram parcialmente com os resultados reportados pelos autores, dada a elevada efetividade ($p < 0,001$) com 1 mês da terapia e que se estendeu até 1 ano em 76,9% ($p = 0,012$). Embora a taxa de resolução eletro-clínica ao sétimo dia foi abaixo de 50%, com 30 dias alcançou 94,8%. O incremento pode ser explicado pelo efeito crescente do tetracosactide depot (GUPTA, 2017), pelo ajuste de dose ao sétimo dia, assim como pela interação positiva entre as medicações (HUSSAIN, 2018).

As diferentes taxas de respostas entre as pesquisas podem ser justificadas por variações entre os tempos de desfechos, doses diárias ou em dias alternados do ACTH, o tempo do início da VGB, métodos de seleção da amostra e para o desfecho primário e secundário. Outrossim, no estudo de O'CALLAGHAN et al. (2017), os investigadores locais poderiam aumentar as doses do ACTH entre o 7º. ao 14º. dia da terapia. Esses ajustes tardios podem ter impactado na sua eficácia, uma vez que as medicações depot demandam algum tempo até atingir sua ação farmacológica máxima (GUPTA, 2017).

Outros fatores podem ter influenciado positivamente os resultados da presente pesquisa ao 30º. dia da terapia. Primeiramente, as doses elevadas da VGB (mediana 150 mg/Kg) com efeito dose-resposta conhecido (ELTERMAN et al., 2010), e seu potencial sinergismo com o tetracosactide (RIIKONEN, 2014). Finalmente, as crianças estavam em uso da VGB há pelo menos 30 dias antes do ACTH, condição que pode reduzir os efeitos de titulação versus eficácia da medicação e potencializar o sinergismo.

Os corticosteroides orais e o tetracosactide emergem como uma opção acessível de tratamento, seja isolada ou combinada a outras medicações (WANIGASINGHE et al., 2017; O'CALLAGHAN et al., 2017; RIIKONEN, 2020). As duas medicações apresentam evidências para o tratamento da SW, embora com mecanismo de ação e interação desconhecidos. Dados que indicam a continuidade de estudos que investiguem a administração dessas terapias isoladas e associadas para comparar seus potenciais benefícios e riscos.

Considerando que o ACTH foi administrado após a falha da VGB, os resultados da presente amostra podem ser interpretados como uma terapia combinada e sequencial. A terapêutica sequencial com a VGB e o ACTH, indiferente da ordem de utilizada, mostra-se eficaz em mais de 50% dos casos (KNUPP & LEISTER 2016), dados concordantes com a presente pesquisa e com Granstom, et al. (1999). Se existe uma diferente eficácia entre o uso sequencial ou concomitante de medicações nessa forma grave de epilepsia, outros estudos são necessários para responder a tal questão.

Além das doses, formulações e regimes de tratamento, a própria síndrome de West implica na resposta ao tratamento. Uma vez que ela coexiste com mais de 200 etiologias, com manifestações e evolução clínicas diferentes (VESILEK & VESLIKOVA 2020). Dessa forma, o diagnóstico dessas condições é considerado como um importante preditor tanto para a resposta a terapia como para o desenvolvimento neuropsicomotor (IYER & APPLETON, 2016; RIIKONEN, 2020). Em crianças sem uma etiologia conhecida, o tratamento hormonal isoladamente é mais efetivo (RIIKONEN, 2014). Já a combinação de medicações busca elevar as taxas de eficácia utilizando os seus efeitos aditivos e ou complementares para compensar o impacto da etiologia no tratamento (KNUPP & LEISTER 2016).

As formas sintomáticas e criptogênicas foram observadas em 58% e 42% dos casos no estudo prospectivo de O'CALLAGHAN et al. (2017) e com cessação dos espasmos alcançando 85% nas crianças sem etiologia conhecida no primeiro desfecho do tratamento (13 a 14º. dia). O presente estudo identificou 87% dos casos com uma etiologia subjacente, sendo a RCE no sétimo dia no grupo sintomático e criptogênico de 41,1% e 80%; e após 1 mês de 94,11% e 100% respectivamente. Estudos anteriores (GRANSTOM et al., 1999) confirmam a existência de diferentes respostas quando considerada a presença ou ausência de uma doença subjacente (28% versus 100%) em crianças que falharam com a VGB, dados confirmados pelo vídeo-eletroencefalograma.

No presente estudo, mesmo crianças com etiologia conhecida para a SW demonstraram elevadas RCE com 1 mês de tratamento, as quais podem ser justificadas pelas doses maiores do tetracosactide e sua maior eficácia reportada (BARAM, 1996; HUSSAIN, 2018). A amostra foi composta por um número reduzido de casos criptogênicos, os quais demonstraram alta eficácia após a TC ao sétimo dia e ao trigésimo dia da terapia, dados concordantes com O'CALLAGHAN et al. (2017).

Em contrapartida, o atraso na terapia é uma causa conhecida para desfechos desfavoráveis (RAMANTANI et al., 2022; GO, et al, 2012). No presente estudo, apesar da ausência de dados sobre o *lag to treat* para a VGB, tempos maiores para o início do tetracosactide exibiram uma tendência para desfechos clínicos desfavoráveis ao sétimo dia de terapia ($p=0,05$). Na amostra, o atraso para o início do tratamento hormonal é explicado pela grande porcentagem (38,4%) de participantes com diagnóstico prévio de SW, início do tratamento em outras instituições (73,3%), sendo que dois terços deles não utilizavam uma medicação de primeira linha. Ainda, o retardo no diagnóstico da síndrome é frequente, considerando ela uma doença rara, difícil de diagnosticar mesmo por profissionais com treinamento em neurologia pediátrica (HUSSAIN, et al. 2017)(b). Fato que demonstra a importância em reconhecer as falhas no tratamento, estabelecer alternativas para essas situações específicas e iniciar prontamente outra terapia (RIIKONEN, 2020).

Por fim, o custo do tratamento pode contribuir para subutilização do ACTH como tratamento para a SW no Brasil e no mundo (GEHLAWAT et al., 2021). Além disso, grande parte dos médicos prefere a sua administração intra-hospitalar, condição que multiplica os custos e impacta no acesso à medicação (WRAY & BENKE, 2010).

O presente protocolo de tratamento com o ACTH foi conduzido em pacientes ambulatoriais visando ampliar a sua utilização e conseqüentemente os seus benefícios para os pacientes com a SW.

5.1.2 Eficácia Final

Ao final de 1 ano da terapia combinada 74,6% das crianças seguiam sem espasmos e sem HIP no EEG, sendo que desses 15/39 (38,46%) responderam ao sétimo dia, 16/39 (41%) após o 1º. mês da terapia e continuaram em remissão até 1 ano de seguimento. Dados que corroboram com o estudo de O'CALLAGHAN et al. (2018), que reportou uma elevada eficácia (85%) aos 18 meses, utilizando ACTH ou prednisolona associado a VGB em crianças com diagnóstico recente da SW. Ainda, o autor considerou como critério de resposta clínica a observação ou testemunho dos espasmos epiléticos e não a RCE, justificando suas maiores taxas. A condução

de novos estudos se faz necessária para replicar os efeitos da TC, comparando as medicações isoladas e em combinações (HUSSAIN, 2018).

O tempo de duração da terapia com o ACTH, dose da VGB, tempo do início os espasmos, presença de mais de um tipo de lesão e uso da prednisolona não interferiram na eficácia final dos pacientes estudados. O sexo feminino apresentou tendência para desfecho desfavorável ($p=0,05$). Fato que pode ser justificado pela ausência de formas criptogênicas no gênero feminino. Dados esses que discordam de KNNUP & LEISTER (2016) e O'CALLAGHAN et al. (2017) que não descreveram relação entre a resposta a TC e o gênero de nascimento.

Outrossim, algumas etiologias podem ter um desfecho particular com o tratamento. Na amostra estudada, a prematuridade esteve associada a RCE persistente ($p=0,04$). Após 1 ano, 100% dos prematuros, inclusive aqueles com mais de um tipo de etiologia, persistiram em RCE. Resultado influenciado pela escolha do critério de prematuridade na amostra. A seleção se baseou apenas na idade gestacional (inferior a 37 semanas segundo a OMS), indiferente se houve lesão cerebral pela prematuridade, que pode ter levado a melhor resposta ao tratamento.

Dados diferentes dos relatados pela revisão de OSBORNE et al., (2019) que demonstrou maior eficácia em crianças com acidente vascular cerebral 72% e 66% nas lesões perinatais. O estudo de SOUZA et al., (2022) também reportou 73% de remissão clínico-eletroencefalográfica em uma amostra composta apenas por crianças com trissomia do 21 e em uso da terapia combinada administrada de forma sequencial.

A elevada porcentagem de lesão perinatal na presente amostra (40%), embora sem correlação com a RCE, incentiva a criação de políticas de saúde pública dirigidas para os cuidados na gestação e prevenção das lesões perinatais (CHOPRA, 2020; MINMIHARA et al., 2015).

O presente estudo reporta uma eficácia final elevada com a TC sequencial em pacientes que não responderam a uma medicação de primeira linha para SW. Além disso, deve-se considerar que 25,6% (10/39) deles falharam não só com o tratamento com VGB, mas com outras medicações anti-crisis epiléticas prescritas como terapia inicial para a SW.

5.2 RECIDIVAS

O desenvolvimento de recidivas são fatores impactantes considerando sua importância na resposta final ao tratamento, principalmente se investigadas em longos seguimentos (HUSSAIN, 2018). Após a remissão clínico-eletroencefalográfica inicial, as recidivas tendem a se manifestar em 50% dos casos durante o primeiro ano de seguimento (WANIGASINGHE et al., 2017; BARBARROSA et al., 2020). Dentro dos estudos com a terapia combinada, o ICISS reporta em sua continuação uma taxa de recidivas de 7% (O'CALLAGHAN et al., 2018), utilizando a medicação de forma isolada e combinada (prednisolona ou ACTH) em indivíduos recém-diagnosticados com a SW.

Dados diferentes dos descritos por HEREKAR (2010), em seu estudo retrospectivo, com 16,6% de recidivas em 6 pacientes que iniciaram a VGB e ACTH ao mesmo tempo, na apresentação sintomática. Os dados são discordantes do presente estudo que documentou 21% de recidivas durante 12 meses de seguimento. O predomínio das formas sintomáticas (87%) e a retirada da VGB na presente amostra completados 6 meses de seu início podem ter interferido na sua ocorrência. A principal justificativa embasa-se na ação tardia da VGB sobre os espasmos e HIP, período em que se manifestam as recidivas (ELTERMAN et al., 2010; HANCOCK et al., 2014).

Outro fator com impacto nas recidivas foi apontado por um guideline recente. Segundo ele, tratamentos mais prolongados podem reduzir a taxa de recidivas, dados obtidos com o ACTH isolado. Na presente amostra, não foi observada diferença quanto ao desenvolvimento de recidivas quando comparados os grupos que utilizaram com 14 dias, 21 dias e 1 mês (tetracosactide seguido pela prednisolona) combinados a VGB (RAMANTANI et al., 2022).

Finalmente, as formas sintomáticas, o método de seleção da amostra e sua relação com a farmacoresistência também podem ter influenciado nessa taxa (RIIKONEN, 2014). Quanto a literatura, existe um número pequeno de pesquisas que reportem dados sobre recidivas utilizando a terapia sequencial ou combinada.

Durante o seguimento de 1 ano, foram observadas também a ocorrência de outros tipos de crises epiléticas (58,9%) que demonstraram associação com as formas sintomáticas da SW ($p = 0.004$) e com as lesões perinatais ($p = 0.05$). A prevenção das lesões perinatais segue como principal intervenção para evitar que

crianças desenvolvam crises epilépticas. Os dados corroboram com a literatura demonstrando que a condição subjacente à síndrome é uma importante preditora acerca do desenvolvimento de crises epilépticas e epilepsia em médio prazo (RIIKONEN, 2020).

5.3 TOLERABILIDADE

Ao iniciar duas medicações com mecanismos de ação diferentes não só os efeitos terapêuticos se somem, mas também os colaterais (HUSSAIN, 2018). Além disso, são na maioria conhecidos, dose–dependentes e relacionados à formulação escolhida (GUANG et al., 2022; DRESSLER, 2019; YER & APPLETON 2016). Grande parte dos seus eventos adversos podem ser prevenidos pela aplicação de protocolos de tratamento que orientem os cuidados e a monitorização do paciente durante a administração da medicação (HUSSAIN, 2018).

Considerando o uso de doses maiores de ACTH sintético, o presente protocolo de pesquisa contemplou um conjunto de orientações para pais e ou responsáveis legais quanto aos cuidados com a exposição e alimentação da criança até 30 dias de completado o tratamento. Além disso, por se tratar de pacientes ambulatoriais, procedeu-se a monitorização através de aferições diárias de seus dados vitais, realizadas pelos pais ou responsáveis legais, e pelo contato diário com o epileptologista.

Todas as opções de tratamento hormonal para a Síndrome de West seja o ACTH ou a prednisolona, em monoterapia, manifestam efeitos colaterais significativos e frequentes. Certamente, os mais graves e temidos são as infecções, relacionadas ao seu efeito imunossupressor, seguidos pela hipertensão e edema (HUSSAIN, 2018). Dessa forma, quando se associa duas medicações a expectativa é que elas interajam entre si, aumentando a frequência e a gravidade de seus efeitos colaterais (HUSSAIN, 2018; BHALLA & SKJEI, 2020).

A combinação, VGB e ACTH, evidenciam um crescente número de eventos adversos entre eles, os distúrbios do movimento, disautonomias e um quadro de encefalopatia aguda associada a alterações no exame de neuroimagem. Essa lesão, é conhecida pelo acrônimo VABAM ou *vigabatrin-associated-brain abnormalities on magnetic resonance imaging* (BHALLA, & SKJEI, 2020; LOTAN et al., 2020), ocorre em crianças em idades menores e de uso de doses maiores da VGB (HUSSAIN et

al, 2017) (a). A presente amostra não observou associação do VABAM com a idade na terapia, tempo de início dos espasmos e a dose da medicação.

Ainda, durante o ciclo do ACTH e VGB, trinta e três pacientes (84,6%) apresentaram outros efeitos colaterais, sendo os mais comuns as infecções (30,7%), hipertensão (48,7%), dados concordantes com BARBARROSA et al. (2020). Outras queixas frequentes foram os distúrbios gastrointestinais 35,89% e do movimento 41%. Felizmente os eventos graves são menos frequentes (HUSSAIN 2018). Dados confirmados pela amostra, na qual 2 crianças desenvolveram pneumonia antes de 7 dias de tratamento e outra hipertrofia cardíaca detectada no ecocardiografia. A pneumonia foi tratada e o ACTH suspenso nos dois primeiros casos. A terceira criança apresentou regressão da hipertrofia cardíaca durante o seguimento de 1 ano. Finalmente, a TC observou um incremento significativo nas internações clínicas nos 6 meses ($p=0.04$), achados que impactaram na sua tolerabilidade.

Esses resultados se assemelham aos reportados na revisão de YIER & APPLETON (2016) GRANSTOM et al. (1999) que descreveram um elevada incidência de eventos adversos com a TC utilizando a forma sintética do tratamento hormonal, incluindo edema, hipertensão e infecção bacteriana associadas a necessidade de avaliações frequentes. O estudo ICISS também mostrou um aumento significativo de efeitos colaterais na sobreposição de medicações ($p=0,002$), dentre eles os distúrbios do movimento e sonolência comparados ao tratamento hormonal isolado (8% versus 1 % e 2% versus 24%) (O'CALLAGHAN et al., 2017).

Na presente pesquisa, o início tardio dos espasmos não impactaram na ocorrência da VABAM, mas no aumento da frequência de efeitos colaterais em geral com a terapia estudada ($p=0,03$). Além disso, aqueles que receberam doses dobradas do ACTH exibiram uma maior tendência em desenvolvê-los ($p=0,07$). Dados que sugerem maior cautela na administração da terapia combinada em crianças mais velhas e em uso de doses maiores de ambas as medicações. Sendo assim, questiona-se a prescrição de um único protocolo para uma doença tão heterogênea, com múltiplas etiologias e com as mais variadas manifestações clínicas (SNEAD et al., 1996).

O tratamento da síndrome de West pode levar a eventos adversos peculiares, dentre eles os distúrbios do movimento. O mais frequente é a discinesia, comumente relacionada ao uso da vigabatrina. Com o aumento da utilização da

terapia combinada observou-se o concomitante crescimento de seus relatos (BHALLA, & SKJEI 2020). No presente estudo, as discinesias se manifestaram em 41% dos casos após a adição do ACTH, sugerindo uma relação temporal e de toxicidade induzida pela VGB. (BHALLA & SKJEI 2020; CRIPPA et al., 2022). Porém, outros fatores também podem contribuir para o desenvolvimento dos distúrbios do movimento, entre eles: as etiologias adjacentes, principalmente as genéticas e metabólicas, e a própria rede de epileptogênese muito ativa e típica da SW (SUKHUDYAN et al., 2014; BHALLA & SKJEI, 2020).

Na amostra, as discinesias não predominaram em crianças com etiologias genéticas, mas exibiram uma tendência a ocorrer nas apresentações sintomáticas ($p= 0.06$). Ainda, o uso da formulação sintética com meia vida estendida pode ter impactado nas suas elevadas porcentagens, dados ainda pouco explorados pela literatura. Dos 16 pacientes que desenvolveram discinesias durante a terapia, 8 evoluíram com lesão concomitante na neuroimagem compatível com VABAM, sendo 1 na retina. Não houve progressão para encefalopatia aguda na amostra (LOTAN et al., 2020). Considerando as doses elevadas da TC e a chance de desenvolver VABAM, os pacientes estudados foram seguidos por exames de neuroimagem durante o primeiro ano da terapia, mesmo na ausência de eventos adversos. Embora o VABAM possa ter correlação com a etiologia subjacente, a dose da VGB (HUSSAIN et al., 2017)(a), a idade de início dos espasmos e lag para o ACTH não influenciaram o número de casos na presente amostra. Outros fatores como doses elevadas da VGB (mediana 150mg/Kg), período da lesão cerebral e a duração do tratamento hormonal, não apresentaram relação estatística com os eventos adversos, discinesias e ou a presença de VABAM na neuroimagem.

As queixas clínicas relacionadas ao tratamento combinado resolveram com o término da terapia e ou com uso de medicações guiadas pelo protocolo da instituição. Já, as lesões na neuroimagem regrediram com a retirada total do tratamento hormonal e com a redução da dose da vigabatrina nos meses seguintes dados concordam com a revisão de RAMANTANI et al., (2022).

O aumento da toxicidade da VGB induzido pelo ACTH é preocupante não só pelo desenvolvimento de lesões estruturais, mas pelas lesões da retina. Trata-se de um diagnóstico difícil de ser realizado, principalmente em crianças pequenas e com histórico de lesões cerebrais que também podem levar ao comprometimento das vias visuais (HUSSAIN, 2018).

5.4 PROGRESSÃO PARA OUTRAS FORMAS DE EPILEPSIA

Os espasmos resolvem com o passar do tempo, porém em mais de 50% das crianças portadoras da síndrome de West progridem para outras formas graves de epilepsia (WANIGASINGHE et al., 2017; PELOCK et al., 2010). Durante a última fase do estudo, dos 38 pacientes, 15,7% evoluíram para TEA, 73,6% para epilepsia e 2,6% para TDA. Dois pacientes desenvolveram síndrome de Lennox Gastaut (5,1%), dados da última avaliação com média de idade de 6 anos. A síndrome é descrita em de 15% a 20 % dos casos da SW, podendo chegar a 50% das crianças abaixo de 11 anos de idade (PELOCK et al., 2010; RIIKONEN, 2020).

A maioria dos estudos sobre o uso da terapia combinada na SW exibem seguimentos em curto prazo (HUSSAIN, 2018), condição que impacta nos dados sobre a progressão para epilepsia. Na amostra estudada 73,6% dos casos evoluíram para epilepsia, comparados a 30% do maior estudo prospectivo e randômico utilizando a terapia combinada (O'CALLAGHAN et al., 2018). As diferenças entre os dados podem refletir as diferentes proporções de indivíduos com etiologia conhecida, 87% no presente estudo comparados a 58% de O'CALLAGHAN et al. (2018), GUVELI, 2015), considerada um fator preditor para a epilepsia na SW. Além disso, o autor examinou crianças com diagnóstico recente da SW e grande parte delas com fatores de bom prognóstico para o tratamento.

Embora a TC demonstre inicialmente elevadas taxas de eficácia (O'CALLAGHAN et al., 2018), elas não reduziram a evolução para epilepsia, dados que concordam com o presente estudo. Ainda, na amostra estudada, aqueles que a partir do tratamento se mantiveram em remissão clínico-eletroencefalográfica, seguiram a tendência de não progredir para epilepsia, dados obtidos na última avaliação (mediana de 21,5 meses) ($p=0,08$). Quando analisadas as medicações em uso, dos 38 avaliados 73,6% encontravam-se em uso de uma MACE, comparados a 44% relatado por O'CALLAGHAN et al. (2018) em 18 meses de seguimento.

Outros fatores podem ter impactado no seu desenvolvimento na presente amostra. Entre eles, as elevadas taxas de casos com epilepsia prévia ($p = 0.02$), o método de seleção da amostra e o número significativo crianças que iniciaram o tratamento da SW com MACE, com limitada eficácia nas encefalopatias epiléticas.

Fatos que podem estar relacionados a uma epileptogênese mais duradoura e a evolução para essa doença em longo prazo (RIIKONEN, 2020).

Entre 3 a 4 anos de idade os espasmos epilépticos desaparecem. Com o passar do tempo são substituídos por outros tipos de crises epilépticas, poupando cerca de um terço dos pacientes (RIIKONEN, 2020). Na última fase do estudo, avaliou-se não só a continuidade da epilepsia, mas a presença de crises epilépticas, considerando a sua influência no DN e na qualidade de vida do paciente (MRABET, H. 2004). De 28 pacientes com diagnóstico prévio de epilepsia, 32,1% reportaram crises esporádicas, sendo em 35,7% frequentes e 32,1% encontravam-se sem crises por pelo menos 6 meses, dados que corroboram com a revisão de RIIKONEN (2014).

Outros fatores impactaram na manifestação de crises epilépticas durante a última avaliação do estudo. A ausência de espasmos epilépticos e de HIP no EEG pelo período de 12 meses levaram a ausência de crises epilépticas no último seguimento ($p= 0.03$). Dados diferentes dos reportados por O'CALLAGHAN et al.(2017), que relatou associação estatística entre a resolução dos espasmos e HIP no primeiros meses de tratamento e a ausência de eventos epilépticos em 18 meses. Em contrapartida, no presente estudo, os indivíduos que desenvolveram recidivas nos 12 meses seguintes a terapia, evoluíram com pior controle das crises epilépticas no último seguimento ($p=0,03$).

O conjunto de resultados do presente estudo e a revisão da literatura apontam para a importância da administração precoce de tratamentos com elevada eficácia para a SW, considerando o seu impacto na perpetuação de eventos epilépticos e conseqüentemente na epilepsia (RIIKONEN, 2020).

5.5 PROGRESSÃO PARA O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

Cerca de 6% das crianças que iniciam com epilepsia na infância evoluem com TEA. Na síndrome de West ele se manifesta em maior frequência em 18 a 22% dos casos e sem um mecanismo fisiopatológico conhecido. Especialmente as crianças com crises epilépticas de etiologia sintomática parecem ter maior propensão para TEA (SAEMUNDSEN et al., 2008; KELLEY & KNNUP, 2018) justificando a sua maior prevalência na SW.

Na última avaliação, com idade média de 6 anos, analisou-se a progressão para transtornos do desenvolvimento. Na ocasião, a maioria das crianças apresentava idade igual ou superior a 2 anos, quando os sintomas da TEA começam a se manifestar (SAEMUNDSEN et al., 2008). O risco de falhas no diagnóstico de TEA dentro da amostra foi reduzido, uma vez que a maioria dos pacientes seguiam em atendimento multiprofissional pelo atraso do desenvolvimento neuropsicomotor relacionado com a presença de lesões estruturais ou pela própria SW. Os múltiplos atendimentos por profissionais dedicados na área da neurologia são fundamentais para o tratamento das lesões neurológicas, mas para o diagnóstico das outras comorbidades associadas a SW, dentre elas o TEA (DIGGLE et al., 2003).

Na amostra 15% dos casos desenvolveram TEA após a TC, comparados aos 13 a 22% descritos em crianças com SW em uso de diferentes medicações (RIIKONEN, 2020; RIIKONEN, R. & AMNELL 1981; SAEMUNDSEN et al., 2008). No estudo, apesar da elevada proporção de formas sintomáticas (87%), elas não levaram a maior número de pacientes com o diagnóstico, se comparado a literatura.

A etiologia segue como maior preditora para a resposta o tratamento da SW e assim como para as comorbidades ligadas ao desenvolvimento neuropsicomotor (RIIKONEN, 2020). No presente estudo, a forma de apresentação sintomática, a presença de mais de um tipo de lesão encefálica não demonstraram associação estatística com o desenvolvimento de TEA ($p=1,0$ e $p=0,15$).

Quanto a resposta clínica, dos 30 casos (76,9%) que persistiam com resposta clínica favorável após 1 ano da terapia, 5 (16,66%) evoluíram com TEA comparado a 1 (12,5%) no grupo formado pelos pacientes com desfecho desfavorável e com recidivas (12,5%). Dados discordantes de ASKALAN et al. (2003), que observou o desenvolvimento de TEA em 1 de seus 2 casos com evolução favorável com a terapia combinada. Os resultados do autor refletem uma amostra muito pequena que dificulta a comparação de resultados. São raros os estudos que reportam a evolução para TEA após a SW (ARAMANADKA et al., 2020), principalmente após a TC. Os achados da presente amostra reiteram a necessidade de novos estudos para avaliar a progressão para TEA e outras doenças ligadas desenvolvimento neurológico como a paralisia cerebral, déficit de atenção/hiperatividade e déficit intelectual.

Infelizmente, não existe uma uniformidade entre doses e formulações do ACTH comercializadas no mundo, fato que dificulta a comparação quanto a sua

efetividade entre os estudos. A Academia Americana de Neurologia preconiza o uso de doses menores do ACTH e pelo período de até 2 semanas. No entanto, essa recomendação se fundamenta em dados obtidos a partir da formulação natural e em diagnósticos recentes da SW (GO et al, 2012).

A presente coorte, conduzida a partir de dados retrospectivos e prospectivos, analisou os resultados de um protocolo de tratamento ambulatorial para a SW com o conceito de terapia “*add on*” ou sequencial em pacientes que não responderam inicialmente a VGB. Dada a baixa prevalência da síndrome de West e as dificuldades em conduzir estudos em populações vulneráveis, a pesquisa foi conduzida em pacientes ambulatoriais em dois centros de Neuropediatria e guiada pelo mesmo epileptologista.

Todavia, deve ser considerado como fator limitadores para essa coorte histórica e prospectiva, o tamanho amostral e o seu poder reduzido para constatar diferenças estaticamente significantes entre variáveis e desfechos. Além disso, ressalta-se a natureza retrospectiva da coleta de dados e a ausência de um grupo controle. Finalmente, a carência de dados relativos ao desenvolvimento neuropsicomotor antes e após a terapia combinada, e o uso do eletroencefalograma convencional como método para definir o desfecho clínico, também devem ser pesados. Motivações que limitam a extrapolação dos resultados para a população portadora da Síndrome de West de uma forma geral.

6- CONCLUSÕES

A presente pesquisa corrobora com a elevada eficácia do ACTH associado a vigabatrina, com impacto na evolução para epilepsia em crianças portadoras da síndrome de West. Ainda, sugere uma eficácia progressiva do ACTH, sendo observável após a primeira semana do tratamento, baseada na RCE crescente comparando o 7º dia ao 30º dia da terapia.

Os resultados demonstram um elevado percentual de recidivas de espasmos associados a HIP no EEG no decorrer de 1 ano de seguimento, utilizando dois tratamentos de primeira linha para a síndrome de West.

Secundariamente, a pesquisa reitera a menor tolerabilidade da terapia combinando duas medicações para o tratamento da SW. Dados fundamentados na elevada frequência de efeitos colaterais e no aumento de internações nos primeiros 6 meses da terapia.

Dados de médio prazo demonstram elevada proporção de crianças com o diagnóstico de epilepsia seguido pelo transtorno do espectro do autista.

Quanto à preditores de desfecho, as recidivas se comportaram como um fator preditor desfavorável e a remissão clínico-eletroencefalográfica sustentada como favorável para o controle de crises epiléticas em médio prazo.

Por fim, os dados do presente estudo sugerem que a terapia estudada é eficaz para crianças que falharam com um primeiro tratamento para a SW.

A partir da análise dos dados e discussão com a literatura, a presente pesquisa confirma a hipótese principal de que a terapia combinada sequencial apresenta elevada eficácia para o tratamento da síndrome de West. Resultados que estimulam a condução de novos estudos no tema, utilizando metodologias mais rigorosas e comparações entre tratamentos isolados, combinados ou sequenciais, investigando seus benefícios em outros subgrupos com essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALONZO, R.D. West Syndrome: A Review and Guide for Paeditricians. **Clinical Drug Investigation**. v. 38, p. 113–124, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0595-z>.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
3. ANTONIUK, S. A.; BRUCK, I. Síndrome de West- Tratamento. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 32, (2), p. 43-5, 1996.
4. ANTONIUK, S, BRUCK*, ADRIANE SPESSATTO et al. West syndrome: clinical and eletroencephalographic follow up of 70 patients and response to the adrenocorticotropic hormone, prednisone, vigabatrin, nitrazepam and valproate. **Arquivos de Neuropsiquiatria** ; v. 58(3A): p.683-90, set. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400014>.
5. ASKALAN, R.; MACKAY, M.; BRIAN, J. et al. Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. **Journal of Child Neurology**. v.18(3), p. 165-70, 2003. Disponível em: [doi: 10.1177/08830738030180030801](https://doi.org/10.1177/08830738030180030801).
6. ARAMANADKA, R; SAHU, J. K. ; MADAAN, P. et al. Epilepsy and Neurodevelopmental Outcomes in a Cohort of West Syndrome Beyond Two Years of Age. **Indian Journal of Pediatrics**. v. 89(8), p. 765-770. Disponível em: [doi: 10.1007/s12098-021-03918-y](https://doi.org/10.1007/s12098-021-03918-y).
7. ARCE-PORTILLO, E. et al. Síndrome de West: etiología, opciones terapêuticas, evolución clínica y factores pronósticos. **Revista de Neurologia** v.52, p. 81-9, 2011.
8. ARITA, J.H.; VALE, T.C.; PEDROSO, J.L.; FARIA, E.C. et al. ACTH-induced dyskinesia in a child with West syndrome (infantile spasms). **Parkinsonism Related Disorders**, v.24, p. 145-6, 2016. Disponível em: [doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.01.004).
9. BABA, S., OKANISHI, T., HOMMA, Y., et al. Efficacy of long-term adrenocorticotropic hormone therapy for West syndrome: A retrospective multicenter case series. **Epilepsia Open**, v. 6(2), p. 402–412, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/epi4.12497>.
10. BARAM, T.Z.; MITCELL, W.G.; TOURNAY, A. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective randomized blinded study. **Pediatrics**, v. 3(97), p.375-379, 1996.

11. BARBARROSA, E. P., FERRER, I. D. L. C. P., & TOVANI-PALONE, M. R. (2020). West Syndrome: Clinical Characteristics, Therapeutics, Outcomes and Prognosis. ***Electronic Journal of General Medicine***, 17(2), 190. Disponível em: <https://doi.org/10.29333/ejgm/7800>.
12. BHALLA, S.; SKJEI, K. Fulminant vigabatrin toxicity during combinatin therapy with adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: Three cases and review of the literature. ***Epilepsia***, v. 61(10), p.159-164, 2020. Disponível em: [doi: 10.1111/epi.16663](https://doi.org/10.1111/epi.16663).
13. BERG, A.T.; BERKOVIC, S.F.; BRODIE, M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. ***Epilepsia***, v. 51(4), p.676-685, 2010 . Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x).
14. BLENCOWE, H. ; COUSENS, S.; CHOU, D. et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. ***Reproductive Health***. 2013;10 (Suppl 1):S2
15. CONITEC:Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia, março. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar , CEP: 70058-900, Brasília. Acesso em 10 janeiro de 2021: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf.
16. CHOPRA SS. Infantile Spasms and West Syndrome - A Clinician's Perspective. ***Indian Journal of Pediatrics***. V. 87(12), p. 1040-1046, 2020. Disponível em: [doi: 10.1007/s12098-020-03279-y](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03279-y).
17. CRIPPA A.C.S., BAYER D.L., SOUZA L.P. et al. Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)-Induced Dyskinesias in Infantile Spasms: A Video Case Report. ***American Journal of Case Reports***, outubro de 2022. Disponível em: [doi: 10.12659/AJCR.935349](https://doi.org/10.12659/AJCR.935349).
18. DIGGLE, T. J.; MCCONACHIE, H.R.; RANDLE, V. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorder. ***Cochrane Database of Systematic Reviews***, 2003, Issue 1. Disponível em: [doi: 10.1002/14651858.CD003496](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003496).
19. DRESSLER, A.; BENNINGER, F.; TRIMMEL-SCHWAHOFER, P. et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms. A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. ***Epilepsia***, v.60, p.441-451, 2019. Disponível em: [doi: 10.1111/epi.14679](https://doi.org/10.1111/epi.14679).

20. ELTERMAN, R.D.; SHIELDS, W.D.; BITTMAN, R.M.; TORRI, S.A. et al. Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms: Final Report of a Randomized Trial. **Journal of Child Neurology**, v.25(11), p. 1340-1347, 2010. Disponível em: [doi: 10.1177/0883073810365103](https://doi.org/10.1177/0883073810365103).
21. GIBBS, E.L.; FLEMING, M.M.; GIBBS, F.A. Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. **Pediatrics**, v.13, p. 66-72, 1954.
22. GEHLAWAT, V. K., ARYA, V., BHARDWAJ, H., et al. Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.10, (1), p.350–353, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1405_20.
23. GO, C.Y.; MACKAY, M.T.; WEISS, S.K. et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 78(24), p. 1974–80, 2012. Disponível em: [doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e2cf](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318259e2cf).
24. GOGOU, M; CROSS, J. H. Seizures In Epilepsy in Infancy. **CONTINUUM (Minneapolis, Minn)**, v. 2 (Epilepsy 2), p. 428–456, 2022. Disponível em: [doi: 10.1212/CON.0000000000001087](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001087).
25. GOMES, M.D.C.; GARZON, E.; SAKAMOTO, A.C. Os 50 anos de uso do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no Tratamento da Síndrome de West: revisão de literatura e protocolo da UNIFESP. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol**, v.14(1), p. 27-32, 2008.
26. GRANSTRÖM, M.L.; GAILY, E.; LIUKKONEN, E. Treatment of Infantile Spasms: Results of a Population-Based Study with Vigabatrin as the First Drug for Spasms. **Epilepsia**, v. 40, p. 950-957, 1999. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00802.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00802.x).
27. GUPTA, A. Combined Treatment of 'Vigabatrin and Corticoids' for Infantile Spasms: A Superiority Complex or Truly Superior to Corticoids Monotherapy? **Epilepsy Currents**, v.17(6), p. 355-357, 2017. Disponível em: [doi: 10.5698/1535-7597.17.6.355](https://doi.org/10.5698/1535-7597.17.6.355).
28. GUANG, S.; MAO, L.; ZHONG, L. et al. Hormonal Therapy for Infantile Spasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers of Neurology**. v. 13, artigo 772333, 2022. Disponível em: [doi: 10.3389/fneur.2022.772333](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.772333).
29. GÜVELI, B.T.; ÇOKAR, Ö.; DÖRTCAN, N. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study. **Seizure - European Journal of Epilepsy**, v.25, p. 68–71, 2015. Disponível em: [doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.001).

30. HANCOCK, E.C.; OSBORNE, J.P.; EDWARDS, SW. Treatment of infantile spasms. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2013, Issue 6. Disponível em: [doi: 10.1002/14651858.CD001770.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001770.pub3).
31. HEREKAR, A. Local experience of management of infantile spasms and its treatment. A retrospective study of ten cases. **Pakistan Journal of Medicine Sciences**, v. 26(3), p. 684-687, 2010.
32. HUSSAIN, S.A.; TSAO, J.L.M.; SCHWARZ, M.D. et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. **Epilepsia**, v. 58(4), p.674-682, 2017(a). Disponível em: [doi: 10.1111/epi.13712](https://doi.org/10.1111/epi.13712).
33. HUSSAIN, S.A.; LAY, J.; CHENG, E. et al. Recognition of Infantile Spasms Is Often Delayed: The ASSIST Study. **Journal of Pediatrics**, v. 190, p. 215-221, 2017(b). Disponível em: [doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.009).
34. HUSSAIN, S.A. (2018), Treatment of infantile spasms. **Epilepsia Open**, v. 3, p. 143-154, 2018. Disponível em: [doi: 10.1002/epi4.12264](https://doi.org/10.1002/epi4.12264).
35. IYER, A.; APPLETON, R. Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy. **Paediatric Drugs**, v. 18 (5), p. 357-66, 2016. Disponível em: [doi: 10.1007/s40272-016-0188-y](https://doi.org/10.1007/s40272-016-0188-y).
36. JASEJA H. A plausible explanation for superiority of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). **Medical Hypotheses**. V.67 (4), p.721-724, 2006. Disponível em: [doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.039](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.04.039).
37. KELLEY, S.A.; KNUPP, K.G. Infantile Spasms-Have We Made Progress? **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 18(5), p.27, 2018. Disponível em: [doi: 10.1007/s11910-018-0832-8](https://doi.org/10.1007/s11910-018-0832-8).
38. KNUPP, K.G.; LEISTER, E.; CORYELL, J. et al. Pediatric Epilepsy Research Consortium. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. **Epilepsia**, v. 57(11), p. 1834-1842, 2016. Disponível em: [doi: 10.1111/epi.13557](https://doi.org/10.1111/epi.13557).
39. LOTAN, E.; BLUVSTEIN, J.; ZAN, E. Vigabatrin Toxicity in a Patient with Infantile Spasms Treated with Concomitant Hormonal Therapy. **Israel Medical Association Journal**, v.22 (7), p.461-462, 2020.
40. LUX, A.L.; OSBORNE, J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. **Epilepsia**, v. 45: p. 1416–28, 2004. Disponível em: [doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x).

41. LUX, A. Neurodevelopmental status in infantile spasms and West syndrome: the challenge of assessment. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61(11), p. 1242-1248, 2019. Disponível em: [doi: 10.1111/dmcn.14236](https://doi.org/10.1111/dmcn.14236).
42. MADAAN, P.; CHAND, P.; LINN, K.; et al. Management practices for West syndrome in South Asia: A survey study and meta-analysis. **Epilepsia Open**, v. 5, (3), p. 461–474, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/epi4.12419>.
43. MATTA, A.P.C.; CHIACCHIO, S.V.C.; LEYSER, M. Possíveis etiologias da Síndrome de West Avaliação de 95 pacientes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65(3), p. 659-662, 2007. Disponível em: [doi: 10.1590/s0004-282x2007000400022](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000400022).
44. MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. editorial. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, (4), 2011. Editorial.
45. MARINHO, S.E.; SOARES, J.M.F.; GAVINA, C. Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, v.7(1), p. 89 -100, 2005.
46. MALACHIAS, M.V.B.; KOCH, V.; COLOMBO, F.C., et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 10 - Hipertensão na Criança e no Adolescente. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.107 (3, Supl. 3), p. 53-55., 2016. Disponível em: [doi: 10.5935/abc.20160160](https://doi.org/10.5935/abc.20160160).
47. MESSER R, KNUPP KG. Infantile Spasms: Opportunities to Improve Care. **Seminars in Neurology**, v. (2), p.236-245, 2020. Disponível em: [doi: 10.1055/s-0040-1705121](https://doi.org/10.1055/s-0040-1705121).
48. MINAMIHARA, C. T.; LIBERALESSO, V.; POSSAS, S. A.; et al. **Journal of Epilepsy Clinical and Neurophysiology**, v. 21(4), p. 130-135, 2015.
49. MRABET, H.; MRABET, A.; ZOUARI, B.; GHACHEM, R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study..**Epilepsia**, v. 45 (7), p. 838-843, 2004. Disponível em: [doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.56903.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.56903.x).
50. O'CALLAGHAN, F.J.K.; EDWARDS, S.W.; ALBER, F.D. et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. **Lancet Neurology**, v. 16 (1), p. 33-42, 2017. Disponível em: [doi: 10.1016/S1474-4422\(16\)30294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30294-0).
51. O'CALLAGHAN, F.J.K.; EDWARDS, S.W.; ALBER, F.D et al. International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) investigators. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomized controlled trial.

- Lancet Child Adolescent Health**, v. 2(10), p. 715-725, 2018. Disponível em: [doi: 10.1016/S2352-4642\(18\)30244-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30244-X).
52. OUNISSI, M.; RODRIGUES, C.; BIENAYME, H. et al. Proposition of a Minimal Effective Dose of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms Using Pediatric and Adult Pharmacokinetic Data. **The Journal Clinical Pharmacology**, v. 59(2), p. 177-188, 2019. Disponível em: [doi: 10.1002/jcph.1309](https://doi.org/10.1002/jcph.1309).
 53. OSBORNE, J.P.; LUX, A.L.; EDWARDS, S.W. et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. **Epilepsia**, v. 51(10), p. 2168-2174, 2010. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02695.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02695.x).
 54. OSBORNE, J.P.; EDWARDS, S.W.; DIETRICH ALBER, F. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). **Epilepsia**, v.60, (9), P. 1861-1869, 2019. Disponível em: [doi: 10.1111/epi.16305](https://doi.org/10.1111/epi.16305).
 55. PAPROCKA, J., MALKIEWICZ, J., PALAZZO-MICHALSKA, V., et al. Effectiveness of ACTH in Patients with Infantile Spasms. **Brain Sciences**, v.12, n.2, p. 254, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci12020254>.
 56. PAVONE, P.; POLIZZI, A.; MARINO, S.D. et al. West syndrome: a comprehensive review. **Neurological Sciences**, v. 41, p. 3547–3562, 2020.
 57. PELLOCK, J.M.; HRACHOVY, R.; SHINNAR, S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. **Epilepsia**, v.51, p. 2175–2189, 2010. Disponível em: [doi: 10.1007/s10072-020-04600-5](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04600-5).
 58. POCOCK ST. Clinical trials: a practical approach. Chichester: Wiley; 1983.
 59. RAMANTANI, G., BÖLSTERLI, B. K., ALBER, M., et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. **Neuropediatrics**, v.53(6),p.389–401,2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1909-2977>.
 60. RIIKONEN R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. **Pediatric Neurology**. v.108, 108, p. 54-64, 2020. Disponível em: [doi:10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015).
 61. RIIKONEN, R.. Is adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy loaded with severe side effects? Do not use synthetic ACTH at the same dosages as “natural” ACTH. Letter, **Epilepsia**, v. 60, p. 1482, 2019. Disponível em: [doi: 10.1111/epi.16070](https://doi.org/10.1111/epi.16070).

62. RIIKONEN, R. Combination therapy for treatment of infantile spasms. **The Lancet Neurology**, v.16, (1), p.19 – 20, 2017. Disponível em: [doi: 10.1016/S1474-4422\(16\)30276-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30276-9).
63. RIIKONEN, R. “Recent Advances in the Pharmacotherapy of Infantile Spasms.” **CNS Drugs**, v.28, p. 279-290, 2014. Disponível em: [doi: 10.1007/s40263-014-0139-5](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0139-5).
64. RIIKONEN, R.; AMNELL, G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 23(4), p. 747-760, 1981. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1469-8749.1981.tb02063.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1981.tb02063.x).
65. SAEMUNDSEN, E.; LUDVIGSSON, P.; RAFNSSON, V. Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. **Epilepsia**, v. 49(11), p. 1865-70, 2008. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01688.x).
66. SHUMILOFF, N.A.; LAM, W.M.; MANASCO, K.B. Adrenocorticotrophic hormone for the treatment of West Syndrome in children. **Annals Pharmacotherapy**. v.47 (5), p. 744-754, 2013. Disponível em: [doi: 10.1345/aph.1R535](https://doi.org/10.1345/aph.1R535)
67. SNEAD, O.C. Comment on West syndrome: individualized ACTH therapy, by Heiskala et al. **Brain Dev**, v. 18(6), p. 466-468, 1996. Disponível em: [doi: 10.1016/s0387-7604\(96\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(96)00050-2).
68. SONG, J.M.; HAHN, J.; KIM, S.H. et al. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. **Clin Neuropharmacol**. Mar/Apr; v. 40(2): p.63-84, 2017. Disponível em: [doi: 10.1097/WNF.0000000000000200](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000200).
69. SOUZA, V.M.A.; PEREIRA, A.M.; PALMINI, A. et al. Síndrome de West, Autismo e Displasia Cortical Temporal: Resolução da Epilepsia e Melhora do Autismo com Cirurgia. **J Epilepsy and Clin Neurophysiol**, v.14(1), p. 33-37, 2008.
70. SOUZA LP, BERMUDEZ BB, BUFARA DC, CRIPPA ACS. A Retrospective Cohort Study of Combined Therapy in West Syndrome associated with Trisomy 21. **Child Neurology Open**. 2022. Disponível em: [doi: 10.1177/2329048X221132639](https://doi.org/10.1177/2329048X221132639).
71. SUKHUDYAN, B.G.; DIMOVA, P.S.; CAPUANO, A et al. Dyskinesia as a new adverse effect of hormonal treatment in West syndrome. **Epileptic Disorders**, v. 16(1), p. 5-12, 2014. Disponível em: [doi: 10.1684/epd.2014.0628](https://doi.org/10.1684/epd.2014.0628).
72. VELÍŠEK, L.; VELÍŠKOVÁ, J. Modeling epileptic spasms during infancy: Are we heading for the treatment yet? **Pharmacology & Therapeutics**., v.212, 105758, 2020. Disponível em: [doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107578](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107578).

73. VIGEVANO, F.; CILIO, M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. **Epilepsia**, v. 38(12), p. 1270-1274, 1997. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x).
74. WARE, T.L.; MACKAY, M.T.; HARVEY, A.S. et al. Epileptic spasms : Experience with a high-dose oral corticosteroid protocol. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 48, p. 985–998, 2012. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02582.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02582.x).
75. WANIGASINGHE, J.; ARAMBEPOLA, C.; RANGANATHAN, S.S. et al. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin: A 12-Month Assessment of Spasm Control in West Syndrome. **Pediatric Neurology**, v. 76 , p. 14-19, 2017. Disponível em: [doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.008).
76. WANIGASINGHE, J.; ARAMBEPOLA, C.; RANGANATHAN, S.S. et al. Epilepsy Outcome at Four Years in a Randomized Clinical Trial Comparing Oral Prednisolone and Intramuscular ACTH in West Syndrome. **Pediatric Neurology**, v. 119, p. 22-26, 2021. Disponível em: [doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.008](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.008).
77. WEST, WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. **Lancet**. v.1, p. 724–725, 1841. *Original article.* [West Syndrome. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)40184-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)40184-4/fulltext)].
78. WILMSHURST, J.M.; IBEKWEA, R.,C.; O'CALLAGHANB, F.G.K. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. **Epilepsy**, v. 22, p. 81-86, 2017. Disponível em: [doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.021).
79. WRAY, C. D.; BENKE, T. A. (2010). Effect of price increase of adrenocorticotrophic hormone on treatment practices of infantile spasms. **Pediatric Neurology**, v. 43(3), p. 163–166, 2010. Disponível em: [doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.005](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.005).
80. WINAWER, M.R.; SHINNAR, S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? **Epilepsia**, v. 46 (Suppl 10), p. 24-30, 2005. Disponível em: [doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00354.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00354.x).
81. WIRREL, E. Evaluation of First Seizure, and Newly Diagnosed Epilepsy Review Article. **CONTINUUM** (MINNEAP MINN) v. 28 (2 EPILEPSY), p. 230–260, 2022. Disponível em: [doi: 10.1212/CON.0000000000001074](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001074).
82. WORLD HEALTH ORGANIZATION. ICD-11 implementation or transition guide. Geneva: WHO; 2019 [cited 2019 Aug 20]. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.:

Disponível em: https://icd.who.int/docs/ICD-11%20Implementation%20or%20Transition%20Guide_v105.pdf
<https://icd.who.int/docs/ICD1%20Implementation%20or%20Transition%20Guide_v105.pdf.

83. YAMADA, K.; TORIBE, Y. KIMIZU, T. et al. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome. **European Journal of Epilepsy**, v. 23(9), p. 703-707, 2014. Disponível em: [doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.05.010).
84. IYER, A.; APPLETON, R. Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy. **Paediatric Drugs**. v. 18(5), p. 357-366, 2016. Disponível em: [doi: 10.1007/s40272-016-0188-y](https://doi.org/10.1007/s40272-016-0188-y).

ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Dra Ana Chrystina de Souza Crippa, Dra Luciana de Paula Souza, pesquisadoras da Universidade Federal do Paraná (UFPR-PR), Daniele Caldas (HU-Mackenzie) estamos convidando o(a) Sr(a) _____ representante legal do(a) paciente _____

a participar de um estudo intitulado "PROTOCOLO DE TRATAMENTO COM ACTH PARA SÍNDROME DE WEST" com objetivo de avaliar o efeito do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no tratamento da síndrome de West.

O estudo será retrospectivo e prospectivo, ou seja, inicia a partir da leitura e revisão dos prontuários dos pacientes atendidos no CENEP e CENC que já realizaram o tratamento com ACTH para a Síndrome de West. Na fase retrospectiva não haverá contato do pesquisador com o paciente ou com pais e ou seus responsáveis legais. Já na segunda fase, prospectiva, o pesquisador participará das consultas já agendadas no ambulatório de Neuropediatria ou realizará uma entrevista por telefone com duração de cerca de 30 minutos. A escolha da forma da avaliação, presencial ou por telefone, será do pai ou responsável legal/participante da pesquisa. Nessa ocasião o pesquisador fará perguntas sobre a condição de saúde da criança para os pais ou responsáveis legais, ou seja, não haverá mudanças na prescrição ou dose das medicações. A participação na pesquisa não modificará o atendimento ou tratamento realizados pela equipe do Centro de Neuropediatria (CENEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e ou do Centro de Epilepsia de Curitiba (CENC).

Esse termo de consentimento tem como objetivo solicitar ao pai ou responsável legal, o acesso ao prontuário médico do paciente e as consultas para avaliar a condição de saúde da criança após ter realizado o tratamento com o ACTH. Se a criança não estiver mais atendimento nas duas instituições do estudo, esse documento tem como objetivo solicitar a autorização dos pais e ou responsáveis legais para realizar uma entrevista por telefone para avaliar a saúde da criança após o tratamento com o ACTH. Se o Senhor(a) concordar com assinatura do termo, coletaremos informações sobre: histórico médico da criança do paciente sob sua responsabilidade. Os dados coletados serão

sobre: histórico de gestação, parto, início de crises e ou dos espasmos, outros diagnósticos de doenças associadas a síndrome de West, presença de crises epiléticas na avaliação, além de resultados de exames de sangue, eletroencefalograma, tomografias e ressonâncias realizados antes, durante e após o tratamento com o ACTH.

Dessa forma, o presente estudo é fundamental porque, apesar de haver várias opções de tratamento para síndrome de West, o ACTH é considerado o melhor tratamento, mas com raros estudos em nosso país que descrevam o seu efeito positivo no tratamento e depois de algum tempo. Uma vez confirmado o ACTH como tratamento efetivo da Síndrome de West, outras crianças poderão se beneficiar do uso medicamento em nosso país.

O risco para o participante da pesquisa é pequeno, uma vez que não haverá qualquer tipo de intervenção como prescrição ou mudança de doses de medicações da criança pelo pesquisador. Os riscos são pequenos e relacionados à manipulação do prontuário do paciente, pelo constrangimento causado pelas perguntas realizadas pelo pesquisador sobre o estado de saúde da criança, perda de documentos e da confidencialidade de dados. Para reduzir esses riscos, um único pesquisador realizará coleta de dados dos prontuários e fará as perguntas simples e breves nas consultas e por telefone para os pais ou responsáveis legais e crianças. Comprometo-me em manter a privacidade, a confidencialidade dos dados obtidos de prontuários, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante da pesquisa bem como a sua não exposição. Ressalto que cada paciente receberá um número de identificação na pesquisa para não ser identificado pelo seu nome e manter a confidencialidade. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome da criança, e sim o código de identificação. Afirmo que os dados obtidos da coleta serão analisados e utilizados exclusivamente para a finalidade prevista na metodologia da pesquisa. Por fim, assumimos a responsabilidade pela fidedignidade das informações.

Além disso, é de direito do Senhor como responsável legal da criança, desistir da participação da pesquisa em qualquer momento, e isso não resultará em prejuízo ao atendimento da criança. O senhor poderá pedir que o termo de consentimento livre e esclarecido seja devolvido.

Durante a participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Porém, é direito do participante da pesquisa ser indenizado pelo dano decorrente da pesquisa e ou ressarcimento das despesas diretamente que resultaram da sua participação na pesquisa conforme as resoluções atuais (Lei 466-2012 e 510-2016).

Se o Senhor (a) tiver dúvidas sobre os direitos do participante da pesquisa, poderá fazer o contato diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/FEMPAR pelo telefone 041-32405570 e CEP/HC/UPFR pelo Telefone 041-3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A participação neste estudo é voluntária. Se o Senhor (a) não concordar ou em algum momento desistir (da participação do seu filho (a), ou do paciente sob sua responsabilidade) na pesquisa, poderá informar imediatamente pelo número de telefone 041-33598673 (contato com a pesquisadora Luciana) ou pelo mail: lucianadepaula.neurologia@gmail.com. A sua recusa em assinar o termo e ou a desistência em participar da pesquisa, não implicarão na interrupção ou qualquer mudança do tratamento do paciente, ou seja o tratamento seguirá normalmente.

Eu, _____ fui informada por telefone sobre o termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sim que esta decisão afete meu tratamento. Eu entendi que o estudo trata-se ler as informações do prontuário do paciente (do meu filho ou da criança pela qual sou responsável) em tratamento no CHC-UFPR e que o estudo não modificará o tratamento e ou as consultas dele (a). O termo ficará a sua disposição no CENC e ou no CENEP, local de atendimento da criança, para posterior leitura e assinatura do Senhor (a) sendo uma dos pais ou responsável legal. O Senhor (a) pode

solicitar o termo de consentimento ou assentimento que será oferecido e enviado por mail ou entregue no CENEP.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal) Local Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária (por telefone) o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE) Local Data

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: "PROTOCOLO DE TRATAMENTO COM ACTH PARA SÍNDROME DE WEST"

Pesquisadora: Dra Luciana de Paula Souza, Dra Ana Chrystina de Souza Crippa, Daniele Caldas.

Local da Pesquisa: Centro de Epilepsia e Neurologia de Curitiba (CENC) e Ambulatório do Centro de Estudo em Neuropediatria (CENEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR)

Endereço CENC: Rua da Paz 195, sala 312, Centro, Curitiba - Paraná - Cep 80060-160.

Endereço CENEP: Rua Floriano Essenfelder , 81 - Alto Da Glória, Curitiba - Paraná - Cep 80060-270.

O que significa assentimento?

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de crianças e adolescentes, da sua faixa de idade, pacientes do Ambulatório do Centro de Estudo em Neuropediatria (CENEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) para participar de uma pesquisa intitulada **"PROTOCOLO DE TRATAMENTO COM ACTH PARA SÍNDROME DE WEST"**. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado **TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao Participante: o que é uma pesquisa?

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que incluirá pacientes que fizeram tratamento com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para a síndrome de West (SW). O ACTH é considerado a melhor opção de tratamento para os espasmos infantis ou síndrome de West. A pesquisa será realizada pela leitura de prontuários médicos e por algumas perguntas realizadas pelo médico pesquisador para avaliar também: o seu histórico de doenças, efeitos colaterais de medicações e do ACTH, resultados de exames e uso de outras medicações anti-epilépticas. No Brasil há poucos estudos que mostram a efetividade do ACTH na SW. Por isso com essa pesquisa, poderemos ajudar outras crianças mostrando que o ACTH é um bom tratamento para a síndrome de West.

- O benefício do presente estudo é mostrar que o ACTH é eficaz no tratamento para a síndrome de West com poucos efeitos colaterais e estender o seu uso para outras crianças com a doença. .
- O benefício é que o paciente não precisa fazer nada ou não precisa mudar seu tratamento. Os pesquisadores farão leitura do prontuário e algumas perguntas para avaliar como foi o tratamento com ACTH para a Síndrome de West.

- Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

Você é um paciente que já completou o tratamento com ACTH. Uma vez que você aceite a participar da pesquisa, os pesquisadores terão acesso a todo seu prontuário médico e farão perguntas sobre: os dados do seu nascimento até 6 meses após a utilização do ACTH. Além disso, serão revisados: exames complementares: eletroencefalograma, outros diagnósticos, medicações utilizadas, efeitos colaterais, frequências e tipos de crises . Não caberá qualquer obrigação ao participante da pesquisa.

Durante a pesquisa, o pesquisador conversará com o paciente e com familiares. Por isso, os riscos são pequenos e relacionados ao

constrangimento causado pelas perguntas, manipulação e perda de partes do prontuário médico do paciente. Para reduzi-los: o pesquisador fará perguntas simples e breves sobre a condição atual de saúde, outros dados serão colhidos do prontuário e entrevista terá duração de cerca de 30 minutos. Além disso, o paciente será codificado com um número que protegerá seu nome e imagem e; um único pesquisador realizará a leitura e anotações de seu prontuário.

Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiver(em) dúvidas com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar a Investigadora do estudo (Dra Luciana de Paula Souza (telefone: [\(41\) 33536871](tel:4133536871), ou pelo mail: lucianadepaula.neurologia@gmail.com). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um participante da pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/FEMPAR pelo Telefone [041-32445070](tel:04132445070) e CEP/HC/UFPR pelo Telefone: 3360-1041. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos. Será oferecido ao paciente e responsável legal do envio do termo de consentimento e assentimento por mail.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

NOME DO PARTICIPANTE	ASSINATURA	DATA

NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA

ANEXO 2. TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

Pesquisador: Danielle Caldas Bufara Rodrigues

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.830.544

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: A Síndrome de West (SW) é um tipo de epilepsia infantil caracterizada por uma tríade: espasmos, padrão eletroencefalográfico com hipsarritmia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. De acordo com Academia Americana de Neurologia, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (nível B) é mais eficiente do que a vigabatrina (nível C) para o tratamento a curto prazo de crianças com SW. O sucesso do tratamento ocorre quando há a eliminação da hipsarritmia e dos espasmos. Contudo, a literatura não estabelece uma droga de escolha padrão para o tratamento da doença. Em relação a terapia com ACTH, essa não é isenta de efeitos colaterais e não há consenso sobre dose, tempo de uso e formulação. **OBJETIVO:** Elaborar e validar o protocolo para tratamento da Síndrome de West com ACTH. Além de determinar a efetividade da administração desse hormônio e relatar os possíveis efeitos colaterais relacionados a essa prática. **METODOLOGIA:** Será realizado um estudo retrospectivo observacional por meio da análise do prontuário de pacientes com diagnóstico de SW tratados com ACTH provenientes do consultório particular. O critério de inclusão será o diagnóstico de SW tratados com ACTH. E serão excluídos

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.830.544

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_820803.pdf	11/11/2016 15:45:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP_FEPAR.docx	11/11/2016 15:43:44	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a15v70n1.pdf	10/11/2016 13:24:55	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	go2012.pdf	10/11/2016 13:22:32	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a07v14n1.pdf	10/11/2016 13:14:35	Dafne Luana Bayer	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	10/11/2016 09:58:10	Dafne Luana Bayer	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrião

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



Continuação do Parecer: 1.830.544

do estudo os pacientes que interromperam o tratamento sem o consentimento médico. Será realizada uma coleta de dados para análise epidemiológica, sendo considerado sexo, idade de início dos espasmos, crises convulsivas prévias, sua frequência, história familiar relevante e exame neurológico. De acordo com terapêutica já estabelecida em tal consultório para o tratamento da SW com ACTH (baseada na adaptação do protocolo do Setor de Epilepsia Infantil da UNIFESP [GOMES, 2008]), foi elaborado o Protocolo Padrão para o uso do ACTH. Para determinar o sucesso terapêutico, serão analisados o controle ou não das crises, o surgimento de novas crises, os efeitos colaterais e a taxa de recaída após o controle inicial. As variáveis de interesse serão inseridas para análise estatística no programa Microsoft Excel.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é elaborar e validar o protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de nortear o tratamento da Síndrome de West com ACTH.

Objetivo Secundário:

Determinar a efetividade da administração de ACTH no tratamento da síndrome de West, além de relatar os possíveis efeitos colaterais relacionados a essa prática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser análise exclusiva de informações contidas no prontuário referentes ao tratamento já finalizado com ACTH e por não haver contato direto com o paciente, o presente estudo apresenta riscos irrelevantes.

Benefícios:

Esse estudo visa corroborar na elucidação a cerca da forma de administração do uso de ACTH (dose, duração do tratamento efeitos adversos), por meio da validação de um novo protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de orientar essa terapia hormonal como tratamento em crianças com Síndrome de West.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.830.544

Outros	TCUD.jpg	10/11/2016 09:56:53	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	confidencialidade.jpg	10/11/2016 09:55:51	Dafne Luana Bayer	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	unidade_servico.jpg	10/11/2016 09:54:01	Dafne Luana Bayer	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/11/2016 09:53:29	Dafne Luana Bayer	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto4.pdf	10/11/2016 09:52:51	Dafne Luana Bayer	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 22 de Novembro de 2016

**Assinado por:
JURANDIR MARCONDES RIBAS FILHO
(Coordenador)**

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Faculdade Evangélica
Mackenzie
Paraná

FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

Pesquisador: Danielle Caldas Bufara Rodrigues

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.497.304

Apresentação do Projeto:

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Protocolo original aprovado em 22 de Novembro de 2016 - parecer nº1.830.544.

INTRODUÇÃO: A Síndrome de West (SW) é um tipo de epilepsia infantil caracterizada por uma tríade: espasmos, padrão eletroencefalográfico com hipsarritmia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. De acordo com Academia Americana de Neurologia, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (nível B) é mais eficiente do que a vigabatrina (nível C) para o tratamento a curto prazo de crianças com SW. O sucesso do tratamento ocorre quando há a eliminação da hipsarritmia e dos espasmos. Contudo, a literatura não estabelece uma droga de escolha padrão para o tratamento da doença. Em relação a terapia com ACTH, essa não é isenta de efeitos colaterais e não há consenso sobre dose, tempo de uso e formulação.

OBJETIVO: Elaborar e validar o protocolo para tratamento da Síndrome de West com ACTH. Além de determinar a efetividade da administração desse hormônio e relatar os possíveis efeitos colaterais relacionados a essa prática.

METODOLOGIA: Será realizado um estudo retrospectivo observacional por meio da análise do prontuário de pacientes com diagnóstico de SW tratados com ACTH provenientes do consultório

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

Continuação do Parecer: 4.497.304

particular. O critério de inclusão será o diagnóstico de SW tratados com ACTH. E serão excluídos do estudo os pacientes que interromperam o tratamento sem o consentimento médico. Será realizada uma coleta de dados para análise epidemiológica, sendo considerado sexo, idade de início dos espasmos, crises convulsivas prévias, sua frequência, história familiar relevante e exame neurológico. De acordo com terapêutica já estabelecida em tal consultório para o tratamento da SW com ACTH (baseada na adaptação do protocolo do Setor de Epilepsia Infantil da UNIFESP [GOMES, 2008]), foi elaborado o Protocolo Padrão para o uso do ACTH. Para determinar o sucesso terapêutico, serão analisados o controle ou não das crises, o surgimento de novas crises, os efeitos colaterais e a taxa de recaída após o controle inicial. As variáveis de interesse serão inseridas para análise estatística no programa Microsoft Excel.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é elaborar e validar o protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de nortear o tratamento da Síndrome de West com ACTH.

Objetivo Secundário:

Determinar a efetividade da administração de ACTH no tratamento da síndrome de West, além de relatar os possíveis efeitos colaterais relacionados a essa prática.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por ser análise exclusiva de informações contidas no prontuário referentes ao tratamento já finalizado com ACTH e por não haver contato direto com o paciente, o presente estudo apresenta riscos irrelevantes.

Benefícios:

Esse estudo visa corroborar na elucidação a cerca da forma de administração do uso de ACTH (dose, duração do tratamento efeitos adversos), por meio da validação de um novo protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de orientar essa terapia hormonal como tratamento em crianças com Síndrome de West.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Faculdade Evangélica
Mackenzie
Paraná

FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 4.497.304

Submetido em: 07/01/2020

Justificativa da Emenda:

Inclusão de novo centro de pesquisa COPARTICIPANTE o CHC-UFPR. - DETALHAMENTO DO PROJETO.

- alteração de cronograma.

- Inclusão de novos colaboradores para pesquisa:

Assistentes de pesquisa: Luciana de Paula Souza e Sérgio Antônio Antoniuk

Equipe de pesquisa: Ana Chrystina Crippa

A presente emenda já havia sido aprovada em 02/12/2020 (parecer nº4.433.967), porém foi submetida novamente para inserção correta dos dados do centro coparticipante na Plataforma Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PROCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Submetido em: 07/01/2020

Solicita dispensa de TCLE

Será realizada análise das informações contidas exclusivamente no prontuário médico de pacientes com Síndrome de West previamente tratados com ACTH.

Recomendações:

COVID-19:

O Comitê de Ética em Pesquisa recomenda que o cumprimento do cronograma de execução do estudo, seja realizado perante ciência dos pesquisadores e chefe de serviço visando a segurança de todos os envolvidos na pesquisa frente a pandemia do Covid-19 e que sejam seguidas todas as medidas de prevenção para evitar o contágio e a proliferação do coronavírus.

RELATÓRIOS:

Solicitamos que sejam apresentados a este Comitê de Ética em Pesquisa a partir da data de aprovação,relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Ao término da pesquisa, o pesquisador responsável deve encaminhar o relatório final com os resultados e a conclusão do estudo.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Faculdade Evangélica
Mackenzie
Paraná

FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 4.497.304

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1686221_E2.pdf	07/01/2021 19:28:24		Aceito
Outros	ORCAMENTO20.docx	20/11/2020 16:19:52	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	COPART_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 16:00:50	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:58:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_INST_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:56:57	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	EMENDA_JUST.pdf	20/11/2020 15:56:03	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_RESP.pdf	20/11/2020 08:57:34	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	FOLH_ROST_PESQ.pdf	20/11/2020 08:56:25	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_EQUIP_PESQ.pdf	19/11/2020 21:29:10	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_AUS_CUST.pdf	19/11/2020 21:28:29	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	CONC_UNID_ENVOL.pdf	19/11/2020 21:27:04	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_WEST_RETROSP.docx	17/11/2020 01:44:45	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	REL_ANDAMENTO20.docx	17/11/2020 00:47:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP_FEPAR.docx	11/11/2016 15:43:44	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a15v70n1.pdf	10/11/2016 13:24:55	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	go2012.pdf	10/11/2016 13:22:32	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a07v14n1.pdf	10/11/2016 13:14:35	Dafne Luana Bayer	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	10/11/2016 09:58:10	Dafne Luana Bayer	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

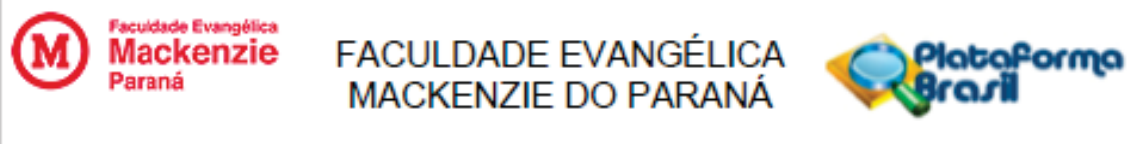
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 4.497.304

Outros	TCUD.jpg	10/11/2016 09:56:53	Dafne Luana Bayer	Aceitc
Outros	confidencialidade.jpg	10/11/2016 09:55:51	Dafne Luana Bayer	Aceitc
Declaração de Instituição e Infraestrutura	unidade_servico.jpg	10/11/2016 09:54:01	Dafne Luana Bayer	Aceitc
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/11/2016 09:53:29	Dafne Luana Bayer	Aceitc
Folha de Rosto	folhaderosto4.pdf	10/11/2016 09:52:51	Dafne Luana Bayer	Aceitc

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

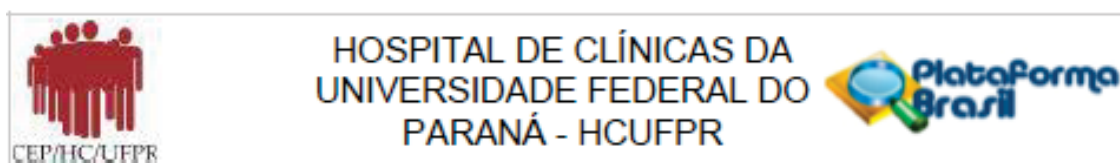
Não

CURITIBA, 13 de Janeiro de 2021

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@feapar.edu.br

ANEXO 3. TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

Pesquisador: Danielle Caldas Bufara Rodrigues

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61921316.4.3002.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.754.477

Apresentação do Projeto:

O projeto em tela apresenta uma emenda, já aprovada pelo CEP Hospital Makenzie, para inclusão do CHC como instituição coparticipante. Trata-se de pesquisa retrospectiva sobre "A Síndrome de West (SW) é um tipo de epilepsia infantil caracterizada por uma tríade: espasmos, padrão eletroencefalográfico com hipsarritmia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. De acordo com Academia Americana de Neurologia, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (nível B) é mais eficiente do que a vigabatrina (nível C) para o tratamento a curto prazo de crianças com SW. O sucesso do tratamento ocorre quando há a eliminação da hipsarritmia e dos espasmos. Contudo, a literatura não estabelece uma droga de escolha padrão para o tratamento da doença. Em relação a terapia com ACTH, essa não é isenta de efeitos colaterais e não há consenso sobre dose, tempo de uso e formulação."

Objetivo da Pesquisa:

"O objetivo do presente estudo é elaborar e validar o protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de nortear o tratamento da Síndrome de West com ACTH sintético. Objetivo Secundário: Determinar a efetividade da administração de ACTH no tratamento da síndrome de West, além de relatar os possíveis efeitos colaterais relacionados a essa prática." A metodologia é descrita "Será realizado um estudo retrospectivo observacional por meio da análise do prontuário de pacientes com diagnóstico de Síndrome de West tratados com ACTH, no período de janeiro de 2000 até outubro de 2016, provenientes do consultório particular da Paz, 195, sala

Endereço: Rua Gal. Camello, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

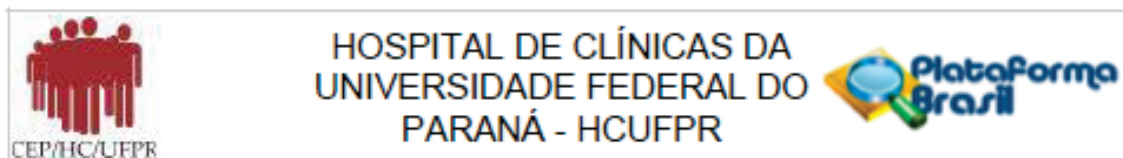
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.754.477

312; Centro, Curitiba-Pr) e do ambulatório de Neuropediatria do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Será adotado como critério de inclusão todos os pacientes com diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de SW, independente da idade ou gênero, submetidos ao protocolo de tratamento com ACTH sintético diário ambulatorial. Serão excluídos do estudo os pacientes que interromperam o tratamento com ACTH sem consentimento médico. Para coleta de dados, será preenchido um protocolo de controle (Apêndice A) com as informações do prontuário médico dos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão. Para análise epidemiológica, será considerado o sexo e a faixa etária de início dos espasmos do paciente. Serão coletadas informações a respeito de crise convulsiva prévia, sua frequência, história familiar relevante e exame neurológico. Os pacientes serão classificados quanto a etiologia criptogênica ou sintomática do quadro. Serão pesquisadas também as DAEs utilizadas previamente a terapia hormonal. De acordo com terapêutica já padronizada e estabelecida em tal consultório para o tratamento da SW com ACTH (baseada em adaptações do protocolo do Setor de Epilepsia Infantil da UNIFESP [GOMES, 2008]), foi elaborado um protocolo padrão para o uso do ACTH (Apêndice B)." Em relação a efetividade desse tratamento hormonal, serão coletadas informações a respeito do controle (clínico dos espasmos e eletroencefalográfico) ou não das crises, efeitos colaterais e taxa de recaída após o controle inicial. De acordo com os exames complementares, além de se investigar o padrão do EEG pré e pós-administração de ACTH também serão pesquisadas alterações estruturais, por meio da ressonância nuclear magnética. Após a finalização do tratamento, ainda serão investigadas informações quanto ao controle clínico (parcial/total) ou não dos espasmos e o surgimento de novas crises epiléticas, bem como a sua faixa etária de início"

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Por ser análise exclusiva de informações contidas no prontuário referentes ao tratamento já finalizado com ACTH e por não haver contato direto com o paciente, o presente estudo apresenta riscos irrelevantes. Benefícios: Esse estudo visa corroborar na elucidação a cerca da forma de administração do uso de ACTH (dose, duração do tratamento efeitos adversos), por meio da avaliação da efetividade de um novo protocolo, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de orientar essa terapia hormonal como tratamento em crianças com Síndrome de West."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.754.477

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentam TCLE e cartas de solicitação de dispensa de TCLE para pacientes que não estiverem em acompanhamento.

Recomendações:

Não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências atendidas

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 468/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1707900.pdf	24/05/2021 11:28:16		Aceito
Outros	PROJPESQ_MAI021.pdf	24/05/2021 11:24:41	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_maio21.pdf	24/05/2021 11:24:09	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE21.pdf	24/05/2021 11:23:29	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_TALE_maio21.pdf	24/05/2021 11:23:14	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.754.477

Ausência	TCLE_TALE_maio21.pdf	24/05/2021 11:23:14	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	RESPOSTACEP_MAIO21.pdf	24/05/2021 11:22:43	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	PROJPESQ_MAIO21.docx	24/05/2021 11:20:47	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	CRONOGRAMA_maio21.docx	24/05/2021 11:19:48	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE21.docx	24/05/2021 11:19:07	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE_maio21.docx	24/05/2021 11:18:48	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	RESPOSTACEP_MAIO21.doc	24/05/2021 11:17:55	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DOC_RESPOSTA_CEP21.pdf	28/04/2021 09:48:18	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DOC_RESPOSTA_CEP21.doc	28/04/2021 09:47:18	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	PROJETO_PESQ_ABRIL21.pdf	28/04/2021 09:15:21	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	PROJETO_PESQ_ABRIL21.docx	28/04/2021 09:14:28	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	TCLE_TALE_21.pdf	28/04/2021 09:13:43	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	TCLE_TALE_21.docx	28/04/2021 09:13:05	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	RESP_PESQ_HCUFPR21.pdf	28/04/2021 09:10:30	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_INST_COPART_HCUFPR_21.pdf	28/04/2021 09:07:22	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_INST_COPART_HCUFPR_21.doc	28/04/2021 09:03:04	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	ORCAMENTO20.docx	20/11/2020 16:19:52	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	COPART_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 16:00:50	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:58:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_INST_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:56:57	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	EMENDA_JUST.pdf	20/11/2020 15:56:03	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_RESP.pdf	20/11/2020	Danielle Caldas	Aceito

Endereço: Rua Gal. Camelo, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

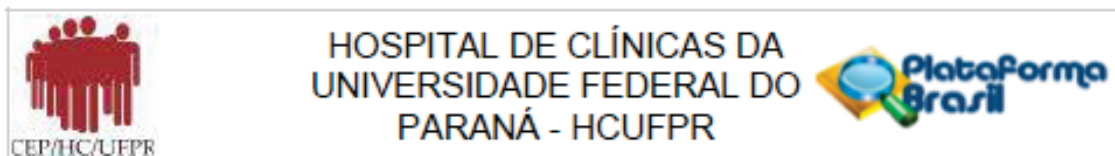
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.754.477

Outros	DECL_RESP.pdf	08:57:34	Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	FOLH_ROST_PESQ.pdf	20/11/2020 08:56:25	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_EQUIP_PESQ.pdf	19/11/2020 21:29:10	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_AUS_CUST.pdf	19/11/2020 21:28:29	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	CONC_UNID_ENVOL.pdf	19/11/2020 21:27:04	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_WEST_RETROSP.docx	17/11/2020 01:44:45	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	REL_ANDAMENTO20.docx	17/11/2020 00:47:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP_FEPAR.docx	11/11/2016 15:43:44	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a15v70n1.pdf	10/11/2016 13:24:55	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	go2012.pdf	10/11/2016 13:22:32	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a07v14n1.pdf	10/11/2016 13:14:35	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	TCUD.jpg	10/11/2016 09:56:53	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	confidencialidade.jpg	10/11/2016 09:55:51	Dafne Luana Bayer	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

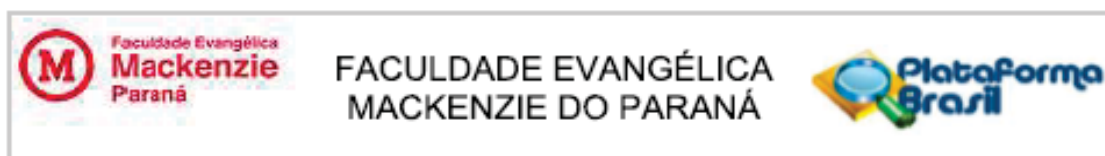
Não

CURITIBA, 04 de Junho de 2021

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 4. TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA FEMPAR DA FASE PROSPECTIVA.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE SÍNDROME DE WEST COM ACTH.

Pesquisador: Danielle Caldas Bufara Rodrigues

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 61921316.4.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.827.276

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento "PROJETO_WEST_dez22.docx" submetido em 14 de dezembro de 2022.

Emenda4 Versão7

INTRODUÇÃO:

A Síndrome de West (SW) é um tipo de epilepsia infantil caracterizada por uma tríade: espasmos, padrão eletroencefalográfico com hipsarritmia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. De acordo com Academia Americana de Neurologia, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (nível B) é mais eficiente do que a vigabatrina (nível C) para o tratamento a curto prazo de crianças com SW. O sucesso do tratamento ocorre quando há a eliminação da hipsarritmia e dos espasmos. Contudo, a literatura não estabelece uma droga de escolha padrão para o tratamento da doença. Em relação a terapia com ACTH, essa não é isenta de efeitos colaterais e não há consenso sobre dose, tempo de uso e formulação.

Hipótese:

Para a condução de um estudo ambispectivo tipo coorte, serão consideradas como variáveis dependentes: os efeitos colaterais, a cessação dos espasmos e da hipsarritmia e a evolução para epilepsias, transtornos do desenvolvimento; como variável independente o novo protocolo de

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

tratamento para síndrome de West com ACTH sintético. As hipóteses formuladas para o estudo são:
 H0: o protocolo de tratamento com ACTHs não modificou a frequência dos espasmos e não modificou o padrão hipsarrítmico nos pacientes com SW.
 H1: o protocolo de tratamento com ACTHs resultou em cessação dos espasmos e da hipsarrítmia em mais de 60 % das crianças estudadas.

Metodologia:

Trata-se de uma coorte retrospectiva e prospectiva que avaliará os efeitos de um novo protocolo para o tratamento da síndrome de West.

A pesquisa será conduzida após aprovação no Programa de Pós- Graduação em Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências, da Saúde da Universidade Federal do Paraná, no Complexo do Hospital de Clínicas, na área Neuroepilepsia. Após a aprovação nos CEP/FEMPAR e CEP/CHC/UFPR os dados serão coletados no período de dezembro de 2020 a março de 2023. Serão incluídos no estudo pacientes com SW tratados em um ambulatório privado de Neuropediatria e no Centro de Estudos em Neuropediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O ambulatório do HC- UFPR, atende, em média, 1150 pacientes por mês, sendo 80 crianças e adolescentes dedicado ao atendimento de crianças com epilepsia. No ambulatório privado são atendidos cerca de 80 pacientes ao mês, sendo, em média, 4 pacientes portadores de SW.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para a inclusão na pesquisa os pacientes deverão apresentar os critérios abaixo:

- Registro em prontuário médico de espasmos epiléticos diários associados ao padrão de hipsarrítmia em eletroencefalograma e ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor antes do início do protocolo de tratamento;
- Ter cumprido todas as etapas do protocolo de tratamento com ACTHS para síndrome de West;
- Ter um seguimento mínimo de 6 meses após a terapia com o ACTH;
- Ter idade entre 3 meses a 10 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão serão considerados:

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

- Pacientes com diagnóstico ou exame de neuroimagem compatível com esclerose tuberosa em algum momento do atendimento;
- Ausência de registros em prontuários que possam comprometer a análise quanto à eficácia e segurança da medicação em estudo.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, a população será constituída por pacientes com diagnóstico de SW, de ambos os sexos, atendidos em 2 ambulatórios de especialidade entre dezembro de 2016 a março de 2023 com idade entre 3 meses a 10 anos de idade. O presente estudo avaliará a resposta ao novo protocolo de tratamento com ACTH para a SW através da revisão de prontuários médicos e uma avaliação prospectiva. Trata-se de uma doença de baixa incidência e cujo tratamento deve ser realizado em uma dada faixa etária. Ambos dificultam a obtenção de dados, o que justifica incluir pacientes atendidos em dois centros de Neuropediatria. A amostra é estimada em 40 pacientes.

AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Todos os participantes que preencherem os critérios de inclusão seguirão no estudo, caracterizando uma amostra não probabilística.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

Variáveis demográficas

Os dados serão coletados a partir de registros dos atendimentos e avaliações prospectivas realizadas pelo pesquisador incluirão informações dos participantes e familiares dentre eles: nome completo, data de nascimento, sexo, local de residência e idade.

Variáveis clínicas

Para avaliação clínica serão anexadas nas planilhas informações acerca do histórico médico do participante: idade de diagnóstico, sintomas iniciais do SW, tempo decorrido entre início dos sintomas e início do tratamento, epilepsia (idade de início e tipo de crise, etiologia para Síndrome de West e o tratamento realizado), presença de alterações clínicas, uso de medicações e resultados

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

de exames previamente realizados.

AVALIAÇÕES

O estudo iniciará com uma fase retrospectiva através da análise dos prontuários de 6 a 12 meses do término da terapia e seguirá por uma fase prospectiva conduzida pelo pesquisador através da aplicação de um breve questionário nas consultas de seguimento ou entrevistas telefônicas (Apêndice A).

Fase Retrospectiva

Eficácia ao ACTHs

Todos os pacientes seguiram o mesmo protocolo de tratamento com o ACTHs. A resposta ao tratamento foi definida pelo exame de eletroencefalograma para. A efetividade da medicação foi determinada pelo resultado do EEG realizado após 7 dias de uso do ACTHs, 30 dias e de 6 a 12 meses do seu término, seguindo os critérios abaixo:

- resposta favorável: ausência do padrão hipsarrítmico no EEG.
- resposta parcial: persistência do padrão hipsarrítmico no EEG inferior a 50% do registro.
- resposta não favorável: persistência do padrão hipsarrítmico superior a 50% do registro no EEG.

Considerou-se também como resposta favorável, os indivíduos cujos EEGs apresentassem alentecimento da atividade de fundo ou de outro padrão de descargas epileptiformes não hipsarrítmia. Pacientes com persistência dos espasmos e ausência de hipsarrítmia no eletroencefalograma de rotina prosseguiram com exame prolongado de vídeo-eletroencefalograma (VEEG).

Segurança do tratamento

Para determinar a segurança da droga em estudo, serão analisados os dados referentes a exames clínicos, laboratoriais, registros de diários contendo temperatura e pressão arterial apresentados para o pesquisador nas consultas de seguimento, parte integrante do protocolo (Apêndice A).

Os efeitos colaterais serão classificados de acordo com a sua intensidade em:

- leves: se melhoraram com a orientação nutricional ou se apresentaram resolução espontânea.
- moderados: se resolvidos após a prescrição de medicamentos.
- graves: se necessitaram de internação e ou se foram irreversíveis.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

Fase Prospectiva ou de Evolução Clínica

Ao final de 6 meses de seguimento, todos os pais ou responsáveis legais de crianças que realizaram o protocolo de tratamento para a SW serão convidados a participar do estudo e realizar a segunda fase do estudo de forma presencial ou por telefone. Àqueles que concordarem com a participação do estudo serão aplicadas e disponibilizadas o termo de consentimento livre e informado (TCLE) e quando possível o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE). A avaliação será realizada pelo mesmo pesquisador e na forma presencial ou por telefone conforme a disponibilidade dos participantes.

Nessa fase serão avaliados a evolução para epilepsia, ao tipo de crise, frequência e o padrão eletroencefalográfico, se focal ou generalizado, uso de medicações para crises epiléticas e ou para transtorno do desenvolvimento.

DEFINIÇÕES

Síndrome de West

A síndrome de West é definida pela Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy, 1992, como a presença de espasmos infantis, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e hipsarritmia no eletroencefalograma. Para o presente estudo, serão incluídas crianças com espasmos epiléticos e hipsarritmia no eletroencefalograma.

O retardo do DNPM pode preceder os espasmos, seguir com eles ou se manifestar ao longo do tempo (LUX, et al.2004). Em crianças pequenas com poucos meses de vida é difícil determinar o retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) de forma confiável, por isso alguns autores o excluem da síndrome (LUX, 2019).

A etiologia de base será baseada no histórico gestacional, perinatal, neonatal da criança e pelos exames de neuroimagem. Foram consideradas complicações pré-termo as crianças com tempo de gestacional inferior a 36 semanas, peso inferior a 2500g, hipoglicemia, icterícia, ou hemorragia periventricular. Crianças com histórico de sepsis, crises neonatais, encefalopatia hipóxico-isquêmica (baseado no APGAR ou eventos clínicos) foram avaliadas em subgrupos. As crianças do grupo em estudo foram classificadas em formas sintomáticas e criptogênicas baseada na coexistência de doença neurológica (ALONZO, et al. 2018).

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorinho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

Hipsarritmia

Foi utilizada a definição de Gibbs para hipsarritmia como padrão caótico da atividade de base constituída por ondas lentas de elevada amplitude acima de 200 uV e a presença de descargas epileptiformes multifocais ou focais associados à assincronia e padrão não rítmico. Esse padrão ocorre no sono NREM e desaparece em vigília e durante o estágio de sono REM. As formas de hipsarritmia e hipsarritmia modificada serão agrupadas (GIBBS, et al. 1954).

O NOVO PROTOCOLO PARA USO DO ACTH SINTÉTICO

Todos os pacientes incluídos no estudo foram tratados com o novo protocolo utilizando ACTH sintético baseado na terapêutica já padronizada e estabelecida em consultório para o tratamento da SW com ACTH (baseada em adaptações do protocolo do Setor de Epilepsia Infantil da UNIFESP (GOMES, 2008), foi elaborado um protocolo padrão (Apêndice B) para o uso do ACTH (aprovado no CEP da Sociedade Evangélica Beneficente, CAAE: versão 1, 61921316.4.0000.0103, número do parecer: 1.830.544. O novo protocolo com ACTH sintético incluiu:

- Consultas e Condições para o início do protocolo.
- Lista exames complementares e a fase do tratamento no qual devem ser realizados.
- Orientações para o início do protocolo com medicações, medidas ambientais e nutricionais durante o período de tratamento;
- Orientações para pais ou responsáveis legais como proceder a aferição da pressão arterial e temperatura das crianças em casa;
- Tempos das avaliações.
- Doses e tempo de duração do tratamento com ACTHs, individualizado de acordo com a resposta eletroencefalográfica (Apêndice B).

Procedimentos do Protocolo com ACTHs

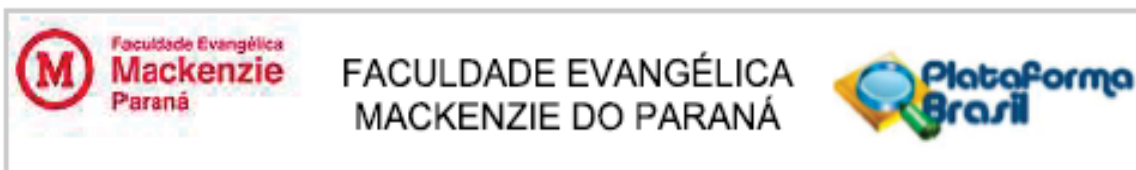
O protocolo iniciou com uma primeira consulta para confirmar o diagnóstico da SW e excluir eventos infecciosos. Na sequência o paciente passou por uma segunda consulta e na sequência por consultas de seguimento detalhadas a seguir (Apêndice B).

a) Consultas

Primeira Consulta

As crianças foram encaminhadas por neuropediatras ou pediatras com diagnóstico de síndrome de West. Durante a primeira consulta e na presença de pais ou responsáveis legais foram coletados

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.827.276

dados sobre a história de saúde familiar, gestacional, perinatal, pós-natal, data do início, frequência e características dos espasmos, presença e início de outros tipos de crises epiléticas, medicações em uso prévio e atual e aspectos do desenvolvimento neuropsicomotor. Nessa ocasião, o paciente passou por exame físico, neurológico, além da revisão dos exames neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), eletroencefalograma e de outros diagnósticos formados em investigações anteriores (Apêndice A). As drogas para crises epiléticas (DCE) tiveram suas doses e esquemas mantidos. Na ocasião, revisaram-se os resultados de exames de sangue (Apêndice B), radiografia de tórax e foi realizada seleção dos pacientes que poderiam se beneficiar com o novo protocolo de tratamento com ACTHS. Após aceitação dos pais ou responsáveis legais, agendou-se a segunda consulta do protocolo.

Segunda Consulta

Durante a segunda consulta o médico assistente orientou os pais ou responsáveis legais sobre o novo protocolo de tratamento para SW. Na ocasião receberam informações sobre a frequência das avaliações médicas, cuidados com a criança e registros a serem realizados em casa durante o período de tratamento. O protocolo para uso do ACTH (apêndice B) incluiu: medidas de controle de ambiental, dieta, aferições diárias para prevenção e monitorização dos possíveis de efeitos da droga. Os pais aprenderam a administrar o ACTH intramuscular e a aferir pressão arterial. Ao final da consulta, o médico prescreveu ACTHs, solicitou os exames de eletroencefalograma, sangue (Apêndice B) e agendou o retorno para 7 dias do início da medicação.

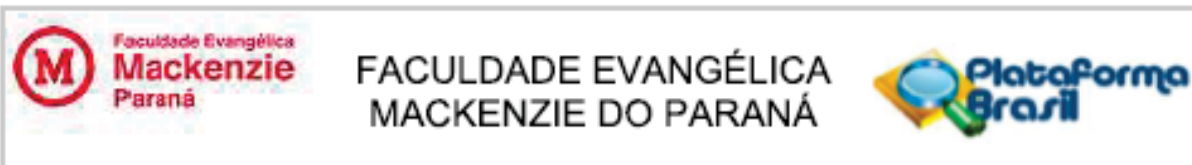
Consultas de Seguimento

Após o início do ACTH, os pacientes passaram por consultas de seguimento em 7 dias, 14 dias, 21 dias do início da droga e depois mensalmente até completar 1 ano do início do protocolo. Os atendimentos compreendiam as avaliações clínicas, exames complementares, além da revisão dos diários e registros (apêndice C e D) realizados por pais ou responsáveis legais.

b) Posologia e, Duração do Tratamento com o ACTHs

O tratamento com ACTH sintético iniciou com 0,5 ml/kg pela manhã intramuscular em uma dose diária. Durante o período de tratamento os pais ou responsáveis legais deveriam seguir com dieta, limitação de exposição ambiental da criança e aferições diárias da temperatura, pressão arterial e cuidados (Apêndice B). Após 7 dias de tratamento todos os pacientes retornaram para avaliar a resposta à medicação e deveriam trazer os diários e resultados dos exames complementares

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorinho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.827.276

(sangue e eletroencefalograma).

Pacientes com resposta favorável seguiram com a mesma dose de ACTHS e completaram 14 dias de tratamento. Os pacientes com persistência do padrão de hipsarritmia no EEG (resposta parcial ou não favorável) tiveram seu tratamento estendido por mais duas semanas, completando 21 dias de tratamento. A dose de ACTHS foi dobrada para 1ml/Kg apenas no grupo com resposta não favorável.

Aqueles que necessitaram estender o tratamento, completando 21 dias de tratamento, seguiram com esquema de retirada do ACTHS com prednisona oral 1mg/Kg em redução gradual e progressiva (Tabela1). Para os indivíduos com persistência dos espasmos epiléticos após o ciclo de ACTHS, foi oferecida à continuidade de tratamento com outras medicações para crises epiléticas.

c) Abordagem dos Efeitos Colaterais com ACTHs

Os efeitos colaterais mais observados durante o tratamento com ACTH são: irritabilidade, hipertensão, ganho de peso, aumento de apetite e edema. Podem ocorrer também alterações laboratoriais como leucocitose, aumento de enzimas hepáticas e hipocalcemia. Alguns desses efeitos podem ser atenuados ou prevenidos com orientações dietéticas, redução da exposição da criança ao ambiente (GOMES, et al. 2008) e medidas essas detalhadas no protocolo em estudo (Apêndice B).

Para avaliação e diagnóstico da hipertensão arterial seguiram-se as recomendações da 7ª. Diretriz de Hipertensão e as padronizações de medição estabelecidas. Os responsáveis pela criança deveriam aferir diariamente a pressão arterial e temperatura. Os pais receberam orientação de como aferir a pressão arterial em casa. Os pacientes com hipertensão foram medicados de acordo com a dose e resposta a medicação utilizando-se dos registros (MALAQUIAS, et al., 2016).

A hipocalcemia foi tratada se a criança apresentasse valores inferiores a 3,0 mEq/L em pelo menos 2 exames ou sintomas compatíveis com fraqueza e hipotonia. O critério para hiperglicemia foi definido como: a presença de aferições séricas em jejum acima de 100 mg/dl ou dois exames de urina em ocasiões distintas com a presença de glicosúria.

d) Exames Complementares

Todos os pacientes passaram por exames clínicos e laboratoriais antes de iniciar o tratamento e depois semanalmente durante o uso do ACTH, para afastar infecção ou condição laboratorial que pudesse ser agravada pelo uso da medicação em estudo. Os exames solicitados foram:

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

hemograma, parcial de urina, urocultura, função renal, função hepática, proteinúria, eletrólitos séricos, eletroencefalograma, radiografia de tórax repetidos no sétimo dia, décimo quarto dia e se necessário na extensão de dias de tratamento com ACTH (Tabela 1).

Todos os pacientes deveriam realizar o eletroencefalograma após 7 dias do início do ACTH e ao término do tratamento. Os exames poderiam ser realizados em outras instituições desde que registro fosse obtido em sono, laudado por neurofisiologista e cujas épocas pudessem ser disponibilizadas para a consulta de seguimento. O resultado do EEG definiu a resposta à medicação, uma vez que a persistência de descargas epileptiformes se correlaciona com a recorrência dos espasmos epilépticos (YAMADA, et al., 2014).

TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DOS DADOS

A coleta dos dados consistirá na revisão de dados da anamnese do participante, da avaliação clínica, neurológica, análise de exames complementares e prontuários colhidos pela pesquisadora. As variáveis de interesse serão inseridas no programa Microsoft Excel .

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão agrupados em planilhas do Microsoft Excel e analisados estatisticamente com o programa Graph Prism e R Studio, utilizando análise descritiva simples e o Teste de Fischer para variáveis categóricas, sendo considerados significantes os resultados com valor (p) menor ou igual a 0,05. Serão demonstrados os resultados utilizando estatística descritiva na forma de percentuais, que serão exibidos no texto em tabelas.

ÉTICA EM PESQUISA

O estudo iniciará com a análise dos registros médicos das crianças com SW e será seguido por uma avaliação prospectiva realizada pelo pesquisador. Por se tratar de um estudo ambispectivo, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) será aplicado pelo pesquisador nos pais/responsáveis legais e o termo de assentimento livre esclarecido (TALE) quando a criança apresentar condição de entendê-lo. Ou seja, o TCLE ou TALE deverá ser aplicado em todos os pacientes que sejam elegíveis para a pesquisa, O documento será disponibilizado na consulta presencial e ou enviados por internet utilizando o endereço de e-mail e ou telefone através da ferramenta whats app. Após aprovação e assinatura pelos pais/responsáveis legais e a crianças será dada continuidade da pesquisa.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na ocasião de submissão do projeto. Além disso, a coleta e manipulação dos dados obtidos será realizada por um único pesquisador buscando minimizar os riscos para o sujeito de pesquisa.

FOMENTO PARA A PESQUISA E INSTITUIÇÃO PARTICIPANTE

Para realização da pesquisa deverá ser utilizado o espaço do CENEP- CHC/UFPR, além do serviço de arquivos médicos e estatística do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SAME HC-UFPR). Para a coleta de dados no consultório privado, serão utilizados os arquivos e o espaço para análise e revisão dos prontuários médicos. Todos os gastos referentes à pesquisa serão de responsabilidade da pesquisadora, inclusive para condução e ou transporte até o local da avaliação para a fase prospectiva da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo é avaliar a resposta e os efeitos em médio prazo de um novo protocolo de tratamento, que supre as carências de informações ou falhas, a fim de nortear o tratamento da Síndrome de West com ACTH sintético em crianças em atendimento ambulatorial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analisar retrospectivamente o efeito do ACTH sintético na cessação dos espasmos epilépticos e na resolução da hipsarritmia após a utilização desse novo protocolo.
- Relatar os efeitos colaterais mais comuns observados na aplicação do novo protocolo com o uso do ACTHs.
- Analisar quais foram as potenciais variáveis que interferiram na eficácia do tratamento com ACTHs, dentre elas: tempo entre o diagnóstico e tratamento da SW, idade de início dos espasmos, etiologias e comorbidades da SW, e uso de outras medicações para tratamento das crises epilépticas.
- Descrever a progressão clínica e eletroencefalográfica dos pacientes após pelo menos 6 meses do tratamento a evolução para outros tipos de epilepsias, deficiência intelectual e paralisia cerebral através de uma avaliação prospectiva.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS E BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE DA PESQUISA

A população estudada trata-se de um grupo considerado como vulnerável por se tratar de crianças entre 3 meses a 10 anos de idade que realizaram o tratamento com o ACTH para uma síndrome epiléptica rara. O presente estudo é observacional, composto por um fase inicial retrospectiva seguida por uma fase final prospectiva (1 avaliação apenas), podem implicar em riscos para o sujeito de pesquisa descritos a seguir.

Riscos e Benefícios do Participante da Pesquisa no Delineamento Retrospectivo

Os riscos da pesquisa se concentram na manipulação de documentos e ou extravio de documentos pertencentes ao prontuário médico e também a maior chance de exposição da população em estudo. Eles podem ser minimizados pelo uso de números e não dos nomes dos pacientes e também pela manipulação do banco de dados por um único pesquisador. O benefício está na divulgação dos resultados a comunidade científica de um protocolo de tratamento com uma droga reconhecidamente efetiva para a síndrome de West, porém adaptado para crianças em atendimento ambulatorial.

Riscos e Benefícios do Participante da Pesquisa no Delineamento Prospectivo

Os riscos da pesquisa se concentram nas avaliações realizadas com os pais e crianças com a Síndrome de West e pela potencial constrangimento causados pela realização de perguntas acerca da doença e evolução clínica da criança. Eles podem ser minimizados pela realização de perguntas diretas e pré-definidas sobre a presença de espasmos epilépticos, outros tipos de crises epilépticas, resultado do eletroencefalograma, evolução para transtorno do espectro autista e uso de medicações anti-crisis epilépticas em uso, realizadas pelo mesmo pesquisador seguindo essa mesma sequência de perguntas em uma única visita ou entrevista. Além disso, será oferecida a oportunidade de participar dessa fase da pesquisa através de uma avaliação presencial ou por telefone ficando a critério do pai ou responsável legal a escolha.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente emenda apresenta a inclusão de fase prospectiva ao estudo com a seguinte justificativa:

"A síndrome de West é uma doença rara, ocorre em uma faixa etária específica, numa população

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

vulnerável condição que limita a realização de estudos prospectivos e com médio e longos seguimentos. Por esse motivo, a maioria dos estudos em SW são retrospectivos, compostos por 30 a 50 pacientes, multicêntricos, utilizando múltiplos esquemas de medicações e de curto seguimento. O presente estudo foi realizado através da análise de prontuário médicos, ou seja retrospectivamente, em 41 pacientes que realizaram o mesmo protocolo de tratamento com o ACTH sintético de forma ambulatorial. Com base nos dados de prontuários, a maioria deles segue em atendimento nos 2 ambulatórios de Neuropediatria, fato que estimula a condução de uma avaliação prospectiva do mesmo estudo para definir evolução para epilepsia e para o transtorno do espectro autista. Condições essas frequentes após a SW e com impacto no desenvolvimento neurológico da criança. Por se tratar de uma tese de doutorado a avaliação prospectiva dessas crianças, as quais utilizaram o mesmo protocolo de tratamento com ACTH, trazem dados adicionais de evolução após o tratamento, dados ainda pouco explorados na literatura. Secundariamente, aumentam o rigor metodológico que impacto na divulgação e extensão de seus benefícios para outras crianças com a Síndrome de West."

Foram atualizados os seguintes documentos:

- ORCAMENTO22.docx
- Cronograma_dez22.docx
- PROJETO_WEST_dez22.docx
- TCLE_TALE_dez22.pdf

Em relação as pendências elencadas no parecer nº 5.808.498: emitido em 12 de dezembro de 2022, foram atendidas de forma satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Anexado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com as resoluções vigentes.

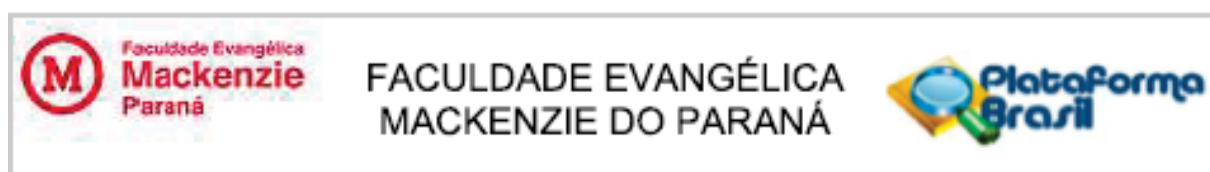
Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorrilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.827.276

466 de 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Emenda aprovada.

Parecer emitido em Parecer Ad-Referendum.

Considerações Finais a critério do CEP:

A presente emenda ao protocolo de pesquisa segue para análise e parecer do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HCUFPR.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_205562_2_E4.pdf	14/12/2022 16:15:57		Aceito
Orçamento	ORCAMENTO22.docx	14/12/2022 16:10:22	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Cronograma	Cronograma_dez22.docx	14/12/2022 16:10:02	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_WEST_dez22.docx	14/12/2022 16:09:45	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DOC_RESPOSTA_CEP22.doc	14/12/2022 09:37:33	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE_dez22.pdf	14/12/2022 09:36:40	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOversao2.pdf	23/11/2022 14:37:45	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	TCLE_TALEversao2.pdf	23/11/2022 14:34:51	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	TCLE_TALE_versao2.pdf	23/11/2022 14:32:17	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	PROJETOWEST_versao_2.pdf	23/11/2022 14:31:15	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	EMENDA_WEST_2.pdf	23/11/2022 14:26:42	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	ORCAMENTO20.docx	20/11/2020	Danielle Caldas	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

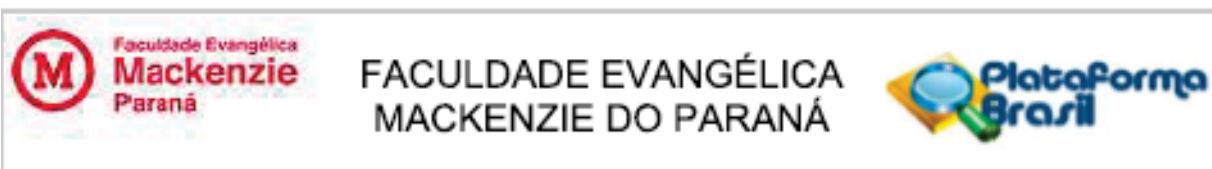
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 5.827.276

Outros	ORCAMENTO20.docx	16:19:52	Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	COPART_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 16:00:50	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:58:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_INST_COPARTICIPANTE_CHC_UFPR.pdf	20/11/2020 15:56:57	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	EMENDA_JUST.pdf	20/11/2020 15:56:03	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_RESP.pdf	20/11/2020 08:57:34	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	FOLH_ROST_PESQ.pdf	20/11/2020 08:56:25	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_EQUIP_PESQ.pdf	19/11/2020 21:29:10	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	DECL_AUS_CUST.pdf	19/11/2020 21:28:29	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	CONC_UNID_ENVOL.pdf	19/11/2020 21:27:04	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETO_WEST_RETROSP.docx	17/11/2020 01:44:45	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Outros	REL_ANDAMENTO20.docx	17/11/2020 00:47:46	Danielle Caldas Bufara Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCEP_FEPAR.docx	11/11/2016 15:43:44	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a15v70n1.pdf	10/11/2016 13:24:55	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	go2012.pdf	10/11/2016 13:22:32	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	a07v14n1.pdf	10/11/2016 13:14:35	Dafne Luana Bayer	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	10/11/2016 09:58:10	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	TCUD.jpg	10/11/2016 09:56:53	Dafne Luana Bayer	Aceito
Outros	confidencialidade.jpg	10/11/2016 09:55:51	Dafne Luana Bayer	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	unidade_servico.jpg	10/11/2016 09:54:01	Dafne Luana Bayer	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	10/11/2016 09:53:29	Dafne Luana Bayer	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto4.pdf	10/11/2016 09:52:51	Dafne Luana Bayer	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
 Bairro: Bigorilho CEP: 80.730-000
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.827.276

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 19 de Dezembro de 2022

Assinado por:

ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

ANEXO 5: TABELAS COMPLEMENTARES DO ESTUDO.

TABELA A – DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO AO SÉTIMO DIA DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	GDF (n = 18)	GDD (n = 20)	p
Exame de imagem ^b			
TAC	2 (11,1%)	5 (25,0%)	0,41 ¹
RNM	16 (88,9%)	15 (75,0%)	
Diagnósticos de imagem ^b			
Normal	6 (33,3%)	7 (35,0%)	1,00 ¹
Alterado	12 (66,7%)	13 (65,0%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher TAC: Tomografia axial computadorizada RNM: Ressonância nuclear magnética^b. (n^b = 38 pacientes).

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável

TABELA B – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO APÓS 1MÊS DA TERAPIA COM O ACTH – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	GDF (n = 36)	GDD (n = 02)	p
Exame de imagem ^a			
TAC	7 (19,4%)	0 (0,0%)	1,00 ¹
RNM	29 (80,5%)	2 (100%)	
Diagnósticos de imagem			
Normal	13 (36,1%)	0 (00,0%)	0,53 ¹
Alterado	23 (63,8%)	2 (100%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher . TAC: Tomografia axial computadorizada RNM: Ressonância nuclear magnética (n^a = 38 pacientes), GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.

TABELA C – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM OS GRUPOS DE ESTUDO COMPLETADO 1 ANO DA TERAPIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	GDF (n = 28)	GDD (n = 10)	p
Exame de imagem ^b			
TAC	4(14,3%)	3(30,0%)	0,35 ¹
RNM	24(85,7%)	7(70,0%)	
Diagnósticos de imagem			
Normal	10(35,7%)	3(30,0%)	1,00 ¹
Alterado	18(64,3%)	7(70,0%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher TAC: Tomografia axial computadorizada RNM: Ressonância nuclear magnética, ^bn = 38 pacientes.

GDF= Grupo Desfecho Favorável, GDD= Grupo Desfecho Desfavorável.

^bn = 1 paciente sem neuroimagem

TABELA D – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM O DESENVOLVIMENTO DE RECIDIVAS– CENEP (UFPR)/CENC (2001-021)

EXAME DE IMAGEM	Ausência de Recidivas (n = 30)	Presença de Recidivas (n= 8)	p
Diagnósticos de imagem			
Normal	10 (33,3%)	3 (37,5%)	1,00 ¹
Alterado	20 (66,7%)	5 (62,5%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher.

TABELA E – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM A COM O DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	Epilepsia Não (n = 10)	Epilepsia Sim (n= 27)	p
Diagnósticos de imagem*			
Normal	5 (50,0%)	8 (29,6%)	0,27 ¹
Alterado	5 (50,0%)	19 (70,4%)	

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher. Um paciente sem neuroimagem disponível na fase prospectiva.

TABELA F– EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO –CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	Sem crises (n = 19)	Com Crises (n= 19)	p
Diagnósticos de imagem ^b			
Normal	9 (47,4%)	4 (22,2%)	0,17 ²
Alterado	10 (52,6%)	14 (77,8%)	

FONTE: O autor (2022)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher, ^bn = 1 paciente sem neuroimagem .

TABELA G – DADOS DA SÍNDROME DE WEST DE ACORDO COM A PRESENÇA DE CRISES EPILÉPTICAS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO – CENEP(UFPR)/CENC (2001-2021)

DADOS DA SINDROME DE WEST	Sem crises (n = 19)	Com Crises (n= 19)	p
Idade de início espasmos (meses)*	6 (4,5 - 9,0)	5 (3,6 - 6)	0,10 ¹
Idade de início do ACTH	12 (7,5 - 16)	13 (10,5 - 19)	0,75 ¹
Lag do ACTH	3 (2,5 - 8,5)	6 (3,5 - 14)	0,06 ¹

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste de Mann-Whitney ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

*(med (IIQ)), med= mediana, IIQ=intervalo interquartil.

Lag do ACTH=tempo de início dos espasmos até tratamento com o ACTH

TABELA H – EXAMES E DIAGNÓSTICO DE NEUROIMAGEM DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO PARA TEA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO – CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)

EXAME DE IMAGEM	TEA Não (n = 31)	TEA Sim (n= 6)	p
Diagnósticos de imagem ^b			
Normal	10 (32,3%)	3 (50,0%)	0,64 ¹
Alterado	21 (67,7%)	3 (50,0%)	

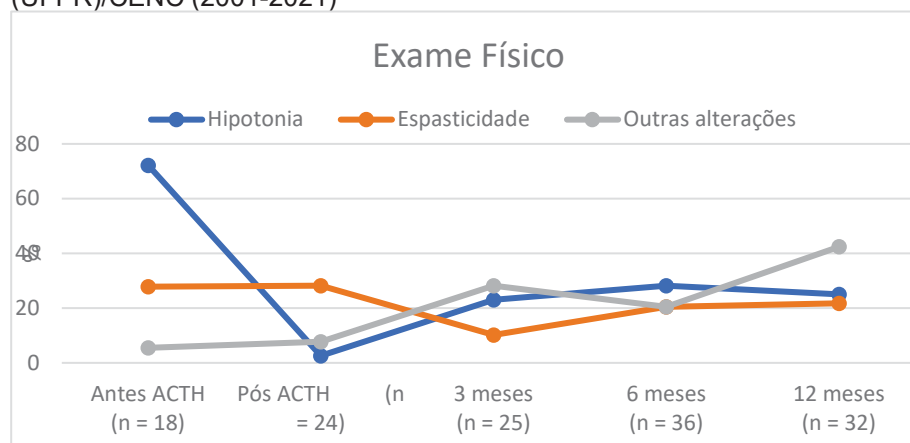
FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher, ^bn = 1 paciente sem neuroimagem.

TEA= Transtorno do Espectro Autista.

ANEXO 6: GRÁFICOS COMPLEMENTARES DO ESTUDO.

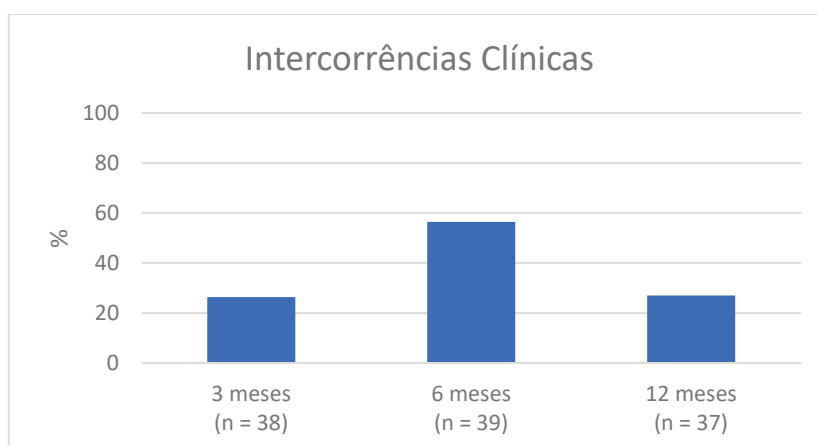
GRÁFICO A – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE HIPOTONIA, ESPASTICIDADE E OUTRAS ALTERAÇÕES NO EXAME FÍSICO - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: Hipotonia: $p < 0,001$

GRÁFICO B – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS - CENEP (UFPR)/CENC (2001-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p = 0,04$

CHC- UFPR

PROTOCOLO DE TRATAMENTO AMBULATORIAL COM ACTH SINTÉTICO DIÁRIO PARA PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST	
1.	CONDIÇÃO PARA INÍCIO DO PROTOCOLO:
	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de espasmos com ou sem outros tipos de crises. • EEG com hipsarritmia; • Triagem com exames laboratoriais antes do ACTH: normal incluindo: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina, radiografia de tórax; • Ausência de sinais ou sintomas de infecção; • Pressão arterial normal;
2	O PROTOCOLO DE TRATAMENTO
2.1	PREPARO PARA O INÍCIO DO PROTOCOLO:
	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com antiparasitário (exemplo, Albendazol ou Mebendazol) apenas para paciente acima de 6 meses de idade que não está em aleitamento materno exclusivo; • Orientação dos familiares e ou cuidadores quanto as complicações e profilaxia de possíveis efeitos colaterais*; • EEG controle ou vídeo-EEG, se possível, para a quantificação dos espasmos epilépticos; • Investigação etiológica com exames de neuroimagem e pesquisa de doenças metabólicas, doenças genéticas, etc.;
2.2	INÍCIO DO PROTOCOLO:
	<ul style="list-style-type: none"> • Hormônio adrenocorticotrófico: a medicação prescrita é uma formulação sintética, o tetracosactide na forma hexa-acetato, comercializado como Synacthen Depot concentração 1mg/ml aplicado a fórmula: $\text{Peso}/2 = \text{a dose em ml IM ou } 0,5\text{mg/Kg}$ • Aplicação diária, pela manhã, durante 1 semana; • Fazer aplicação em ambiente domiciliar adequadamente orientado; • Mantém o esquema terapêutico com as medicações antiepiléticas prévias; • Orientações de cuidados e como aferir a temperatura e pressão arterial da criança.
2.3	SEGUIMENTO:
	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas da pressão arterial, da temperatura diárias realizadas diariamente pelos pais ou responsáveis legais (orientação do aparelho e como realizar a aferição) informadas diariamente para o epileptologista e anotados para anexar ao prontuário do paciente. • Exames laboratoriais semanais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina e radiografia de tórax (APÊNDICE B); -EEG ou vídeo-EEG ao final da semana, com registro obrigatório em sono, se desaparecimento dos espasmos EEG controle ou vídeo-EEG, se possível, realizado no 7º., 14º. e 21º. do tratamento com ACTH sintético (APÊNDICE B);

2.4.	<p>AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DO ACTH SINTÉTICO EM 7 DIAS</p> <p>Resposta Favorável ou RCE: desaparecimento dos espasmos e hipsarritmia no EEG;</p> <p>Resposta Desfavorável: redução dos espasmos e hipsarritmia em menos de 50% do traçado.</p> <p>Resposta Desfavorável: persistência dos espasmos após 1 semana do uso do ACTH. Alteração no EEG, se mais 50% ou mais do traçado com padrão de hipsarritmia.</p>
2.5	<p>DOSE E DURAÇÃO DO TRATAMENTO COM O ACTH SINTÉTICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com Resposta Favorável ou remissão clínico eletroencefalográfica (RCE) ao tratamento completarão 14 dias de tratamento com a mesma dose da medicação e o ACTH será retirado subitamente. • Pacientes com Resposta Desfavorável: seguirão com mais 2 semanas de tratamento com a mesma dose de medicação(0,5ml/Kg), totalizando 21 dias de tratamento • Pacientes com Resposta Desfavorável: terão sua dose duplicada (1ml/Kg) e o tratamento estendido por mais 2 semanas, totalizando 21 dias de tratamento. Os pacientes com 21 dias de tratamento deverão fazer esquema de retirada do ACTH substituindo-o por Prednisolona em redução de dose gradual.
2,6	<p>DIETA DURANTE O TRATAMENTO COM O ACTH SINTÉTICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para a prevenção de hipertensão arterial, é recomendável dieta sem sal, incluindo suspender o aleitamento materno transitoriamente. • Em relação a dieta, incentivar a ingestão de alimentos cozidos, são proibidos os alimentos crus ou alimentos que não possa ser retirada a casca. Recomenda-se a ingestão de laranja.
2,7.	<p>MEDIDAS DE CONTROLE AMBIENTAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orienta-se o uso regular de álcool em gel, proibida a utilização de calçados. • Para evitar infecções, orienta-se higienizar rigorosamente o ambiente único em que criança ficará, ele pode manter o contato apenas com 1 adulto.
2.8.	<p>EFEITOS COLATERAIS E CUIDADOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão : orientações dietéticas ingestão de sal, aferição diária da pressão arterial e se necessário usar captopril. Utilizar medicação, ver dose resposta • Edema: orientações dietéticas sobre ingestão de sal. Aferição diária pressão arterial • Aumento de peso: orientações dietéticas sobre ingestão de sal. • Discinesias: difenidramina ou biperideno . Neuroimagem. • Alterações hematológicas : solicitar exames complementares e triagem infecção. Avaliação hematologista , hiperglicemia: orientações dietéticas sobre ingestão de açúcar.

**PROCEDIMENTOS DO PROTOCOLO PARA TRATAMENTO
AMBULATORIAL COM ACTH SINTÉTICO**

EXAMES COMPLEMENTARES

1.1 EXAMES LABORATORIAIS

- *Realizar ao 7º dia, 30º dia e após 1 ano do tratamento e na suspeita de infecções e intercorrências clínicas conforme indicação do pesquisador.
- Exames laboratoriais antes de iniciar o ACTH e posteriormente semanais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina e radiografia de tórax;

1.2 EXAMES DE NEUROIMAGEM

*Realizar ao 7º dia do ACTH, após 30º dia e 12 meses do tratamento e na suspeita de recidivas e ou conforme indicação do pesquisador.

-EEG ou vídeo-EEG ao final da semana, se desaparecimento dos espasmos EEG controle ou vídeo-EEG, se possível, realizado no 7º, 14º e 21º. do tratamento com ACTH sintético; para suspeita de recidivas .

Vídeo-EEG nos casos de incompatibilidade clínico-EEG de rotina e ou dúvida diagnóstica.

Locais de realização do EEG e vídeo-EEG indicados pelo pesquisador, laudados por neurofisiologistas clínicos, registro disponibilizado para quantificar a porcentagem de hipsarritmia.

- Neuroimagem: para investigação da etiologia subjacente e conforme indicação do epileptologista (discinesias e suspeita impregnação pela vigabatrina).