

Urgências em Neurologia

Editores

José Vale

Inês Cunha

Isabel Luzeiro

Filipe Palavra

Miguel Rodrigues

Helena Gens

Rui Araújo



Urgências em Neurologia

Editores

José Vale

Inês Cunha

Isabel Luzeiro

Filipe Palavra

Miguel Rodrigues

Helena Gens

Rui Araújo



PERMANYER
www.permanyer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2023 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº

1050-084 Lisboa

Tel.: 21 315 60 81

permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN: 978-84-19418-70-8

Ref.: 7411AP211

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Coordenadores gerais

Direção SPN

Isabel Luzeiro
Filipe Palavra
Helena Gens
Miguel Rodrigues
Rui Araújo

Coordenador da Comissão Científica da SPN

José Vale

Equipa CIREN

André Rêgo
Ângela Abreu
Axel Ferreira
Beatriz Vicente
Catarina Fernandes
Daniela Garcez
Daniela Pimenta Silva
Diana Melancia
Diogo Costa
Inês Cunha
Margarida Lopes
Rita Rodrigues

Revisão Editorial

Filipe Palavra



Autores

Ana Morgadinho

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra*

Ana Isabel Gonçalves

*Serviço de Neurologia
Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Ana Rita Silva

*Serviço de Neurologia
Hospital de Braga*

André Jorge

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra*

André Rêgo

*Serviço de Neurologia
Hospital Prof. Doutor Fernando
da Fonseca, Amadora*

Ângela Abreu

*Serviço de Neurologia
Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Alexandra Silva

*Serviço de Neurologia
Unidade Local de Saúde da Guarda*

Axel Ferreira

*Serviço de Neurologia
Unidade Local de Saúde de Matosinhos,
Hospital Pedro Hispano*

Bruna Meira

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz*

Carlos Figueiredo

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia /
Espinho*

Carolina Soares

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto*

Carolina Sousa Fernandes

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra*

Catarina Damas

CNS – Campus Neurológico, Torres Vedras

Cláudia Lima

*Serviço de Neurologia
Instituto Português de Oncologia
Francisco Gentil, Coimbra*

Cristina Ionel

*Serviço de Neurologia
Hospital Garcia de Orta, Almada*

Daniela Ferro

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto*

Daniela Garcez

*Unidade de Neuro-Oncologia
Fundação Champalimaud, Lisboa*

Daniela Pimenta Silva

*CNS – Campus Neurológico, Torres Vedras
Faculdade de Medicina da Universidade
de Lisboa*

Diogo Carneiro

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra*

Diogo Costa

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Santo
António
Porto*

Filipa Dourado Sotero

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Norte, Hospital de Santa Maria
Faculdade de Medicina da Universidade
de Lisboa*

Filipa Serrazina

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz*

Filipe Duarte Godinho

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Central*

Filipe Palavra

*Centro de Desenvolvimento da Criança –
Neuropediatria
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra, Hospital Pediátrico
Faculdade de Medicina da Universidade
de Coimbra*

Francisco Sabença

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia /
Espinho*

Gonçalo Bonifácio

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Setúbal*

Gonçalo Cabral

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz*

Gonçalo Videira

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Santo
António
Porto*

Helena Machado

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário
do Algarve, Faro*

Inês Carvalho

*Serviço de Neurologia
Hospital da Senhora da Oliveira,
Guimarães*

Inês Cunha

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra*

Inês Gomes

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra*

Isabel Luzeiro

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra
Instituto Politécnico de Coimbra*

Joana Ferreira Pinto

*Serviço de Neurologia
Hospital de Braga*

José Bravo Marques

*Unidade de Neuro-Oncologia
Fundação Champalimaud, Lisboa*

José Rosa

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Central*

José Vale

*Serviço de Neurologia
Hospital Beatriz Ângelo, Loures
Faculdade de Ciências Médicas, NOVA
Medical School, Universidade NOVA
de Lisboa*

Leonor Rebordão

CNS – Campus Neurológico, Torres Vedras

Luís Ribeiro

*Serviço de Neurologia
Unidade Local de Saúde de Matosinhos,
Hospital Pedro Hispano*

Madalena Rosário

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Norte, Hospital de Santa Maria*

Manuel Machado

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Central*

Marco Fernandes

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz*

Maria João Malaquias

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Santo
António
Porto*

Maria João Pinto

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto*

Mariana Rocha

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia /
Espinho*

Mário Rui Silva

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes
e Alto Douro, Vila Real*

Marta Carvalho

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto*

Miguel Rodrigues

*Serviço de Neurologia
Hospital Garcia de Orta, Almada*

Miguel Seródio

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental,
Hospital de Egas Moniz*

Mónica Santos

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Norte, Hospital de Santa Maria*

Octávia Costa

*Serviço de Neurologia
Hospital de Braga*

Paulo Venâncio-Ferreira

*Serviço de Neurologia
Unidade Local de Saúde de Matosinhos,
Hospital Pedro Hispano*

Pedro Abreu

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto*

Pedro Coelho

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Norte, Hospital de Santa Maria*

Pedro Lopes das Neves

*Serviço de Neurologia
Hospital Prof. Doutor Fernando
da Fonseca, Amadora*

Rafael Dias

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto
Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal*

Rafael Jesus

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes
e Alto Douro, Vila Real*

Raquel Rocha

*Serviço de Neurologia
Unidade Local de Saúde de Matosinhos,
Hospital Pedro Hispano*

Renato Oliveira

*Serviço de Neurologia
Hospital da Luz, Lisboa*

Ricardo Rego

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto
Faculdade de Medicina da Universidade
do Porto*

Rita Gonçalo Pinheiro

*Serviço de Neurologia
Hospital Prof. Doutor Fernando
da Fonseca, Amadora*

Rita Machado

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra*

Rita Raimundo

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes
e Alto Douro, Vila Real*

Rita Rodrigues

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Entre o Douro
e Vouga, Santa Maria da Feira*

Rita Simões

*Serviço de Neurologia
Hospital Beatriz Ângelo, Loures*

Sofia Rodrigues

*Serviço de Neurologia
Hospital Beatriz Ângelo, Loures*

Teresa Coelho

*Serviço de Neurofisiologia
Centro Hospitalar Universitário de Santo
António
Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar
Porto*

Teresa Pinho e Melo

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa
Norte, Hospital de Santa Maria
Faculdade de Medicina da Universidade
de Lisboa*

Verónica Cabreira

*Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de São
João, Porto*

Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico	BHE	barreira hematoencefálica
AB	antibioterapia	bid	<i>bis in die</i> (2x/dia)
ABC	avaliação de sinais vitais e abordagem inicial	BRV	brivaracetam
ACA	artéria cerebral anterior	CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy / arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia
ACC	artéria carótida comum		
ACE	artéria carótida externa	CASPR2	receptores da proteína associada à contactina 2
ACG	arterite de células gigantes	CC	crise colinérgica
ACI	artéria carótida interna	CCP	concentrado de complexo protrombínico
ACM	artéria cerebral média	CCS-TOAST	<i>Causative Classification System – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
ACoA	artéria comunicante anterior	CCT	corticoterapia
ACoP	artérias comunicantes posteriores	CI	contraindicação
ACP	artéria cerebral posterior	CID	coagulação intravascular disseminada
ACT	acetazolamida	CIDP	polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
ADEM	encefalomielite disseminada aguda	CIWA-Ar	<i>Clinical Institutes Withdrawal Assessment Scale for Alcohol</i>
ADH	hormona antidiurética	CLB	clobazam
AICA	artérias cerebelosas ântero-inferiores	CLIPPERS	<i>chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids</i>
AIDP	poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda	CM	crise miastênica
AINE	anti-inflamatório não-esteróide	CMPAP	valores de potencial de ação muscular composto
AIT	acidente isquêmico transitório	CODU	Centro de Orientação de Doentes Urgentes
AMAN	neuropatia axonal motora aguda	CREST	calcinose, fenômeno de Raynaud, envolvimento esofágico, esclerodactilia, telangiectasia
AMPAR	receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico	CRION	neuropatia óptica recorrente inflamatória crônica
APACHE-2	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-2</i>	CSA	crise sintomática aguda
APP	afasias progressivas primárias		
ARA	antagonistas do receptor da angiotensina II		
ASPECTS	<i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i>		
ATLS	<i>Advanced Trauma Life Support</i>		
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>		
AV	artérias vertebrais		
AVC	acidente vascular cerebral		
AVS	síndrome vestibular aguda		
BAV	bloqueio aurículo-ventricular		
BCC	bloqueadores dos canais de cálcio		

CT	corticoterapia	HICI	hipertensão intracraniana idiopática
CTA	cefaleias trigêmino-autonômicas	HIT	<i>head impulse test</i> /teste do impulso cefálico
CTLA-4	antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos	HIV	hemorragia intraventricular
CV	capacidade vital	HNF	heparina não-fractionada
CZP	clonazepam	HSD	hematoma subdural
DBS	estimulação cerebral profunda	HSA	hemorragia subaracnoideia
DCJ	doença de Creutzfeldt-Jakob	HSV	vírus herpes <i>simplex</i>
DII	doença inflamatória intestinal	HTA	hipertensão arterial
DNF	doenças neurológicas funcionais	HTLV	vírus linfotrópico de células T humanas
DNM	doença do neurônio motor	IA	imunoadsorção plasmática
DP	doença de Parkinson	ICC	insuficiência cardíaca congestiva
DPAR	defeito pupilar aferente relativo	ICHD-3	Classificação Internacional de Cefaleias – versão 3
Dpi	doença de Parkinson idiopática	ICI	inibidores dos <i>checkpoints</i> imunitários
DPM	desenvolvimento psicomotor	IECA	inibidores da enzima da conversão da angiotensina
DPPX	proteína-6 do tipo dipeptidil-peptidase	IF	interferalângica
DPRA	defeito pupilar relativo aferente	IG	imunoglobulinas
DRP	demência rapidamente progressiva	IgLON5	<i>IgLON family member 5</i>
DSA	angiografia de subtração digital	IM	intramuscular
DSM-V	<i>5th Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	IRA	insuficiência renal aguda
dTT	tempo de trombina diluído	IVIG	imunoglobulinas endovenosas
DVE	derivação ventricular externa	LCR	líquido cefalorraquidiano
DVP	derivação ventrículo peritoneal	LES	lúpus eritematoso sistêmico
EAI	encefalite autoimune	LGII	<i>lEoecine-rich glioma-inactivated 1</i>
ECA	enzima conversora da angiotensina	MAV	malformação arteriovenosa
ECT	tempo de coagulação de ecarina	MELAS	<i>mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome</i> / encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios <i>stroke-like</i>
ECT	eletroconvulsivoterapia	MERRF	encefalopatia mioclônica com fibras <i>ragged red</i>
EEG	eletroencefalograma	MG	miastenia <i>gravis</i>
EM	esclerose múltipla	MI	membro inferior
EME	estado de mal de enxaqueca	MOG	glicoproteína oligodendrocitária da mielina
EMEp	estado de mal epilético	MRC	<i>Medical Research Council</i>
EMNC	estado de mal não-convulsivo	mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
EN	exame neurológico	MS	membro superior
ETS	etossuximida	MT	mielite transversa
ev	endovenosa	MTA	mielite transversa aguda
FA	fosfatase alcalina	MTHFR	déficit de metileno-tetra-hidrofolato redutase
FACE	fármacos anticrise epilética	NARP	neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa
Fej	fração de ejeção	NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
FIRES	síndrome epilética associada a infecção febril	NMDA	N-metil-D-aspartato
FOP	<i>foramen ovale</i> patente	NMDAR	recetores de N-metil-D-aspartato
FRAA	vias ativadoras da formação reticular ativadora ascendente	NMO	neuromielite óptica
FTA-Abs	<i>fluorescent treponemal antibody test absorption test</i>	NMOSD	doença do espectro da neuromielite óptica
GABA	ácido gama aminobutírico	NO	nevrite óptica
GABA-A	ácido gama-aminobutírico A	NOIA	neuropatia óptica isquêmica anterior
GABAR	recetores de ácido gama-aminobutírico	NORSE	estado de mal epilético refratário inaugural
GAD65	descarboxilase do ácido glutâmico 65		
GBP	gabapentina		
GCS	Escala de Coma de Glasgow		
Gpi	globos pálidos internos		
HAS	hemorragia subaracnoideia		
HBPM	heparina de baixo peso molecular		
HHV-6	herpes vírus humano 6		
HIC	hipertensão intracraniana / hemorragia intracerebral		

NT	nevralgia do trigêmeo	SIADH	síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética
OCT	tomografia de coerência óptica	SICAD	Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências
ORL	otorrinolaringologia	SMN	síndrome maligna dos neurolépticos
PA	pressão arterial	SNC	sistema nervoso central
PAB	perturbação afetiva bipolar	SNG	sonda nasogástrica
PAD	pressão arterial diastólica	SNP	sistema nervoso periférico
PAS	pressão arterial sistólica	SNRI	<i>serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor</i>
PCI	perturbação de controlo de impulsos	SPC	Sociedade Portuguesa de Cefaleias
PCR	proteína C-reativa	SREAT	<i>Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis</i>
PD-L1	ligante da proteína 1 de morte celular programada	SS	síndrome serotoninérgica
PEM	pressão expiratória máxima	SSRI	inibidores seletivos de recaptação da serotonina/ <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>
PF	plasmaferese	STESS	<i>Status Epilepticus Severity Score</i>
PHB	fenobarbital	STN	núcleos subtalâmicos
PIC	pressão intracraniana	SU	Serviço de Urgência
PICA	artéria cerebelosa póstero-inferior	SUDEP	morte súbita inesperada em epilepsia / <i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
PIM	pressão inspiratória máxima	TC	tomografia computadorizada
PL	punção lombar	TCE	traumatismo cranioencefálico
PLED	<i>periodic lateralized epileptiform discharges</i>	TEV	trombectomia mecânica
PLEX	plasmaferese	tid	<i>ter in die</i> (3x/dia)
PML	leucoencefalopatia multifocal progressiva	TSH	hormona tiroestimulante
PNP	polineuropatia periférica	TTPA	<i>Treponema pallidum particle agglutination assay</i>
PO	<i>per os</i>	TVC	trombose venosa cerebral
PRES	síndrome de encefalopatia posterior reversível	UCI	Unidades de Cuidados Intensivos
PRM	primidona	VDRL	<i>venereal disease research laboratory test</i>
PTT	púrpura trombocitopénica trombótica	VGB	vigabatrina
qid	<i>quater in die</i> (4x/dia)	VIH	vírus da imunodeficiência humana
QT	quimioterapia	VMAT2	transportador 2 das monoaminas vesiculares / <i>vesicular monoamine transporter 2</i>
RCVS	síndrome de vasoconstrição cerebral reversível	VPPB	vertigem paroxística posicional benigna
RM	ressonância magnética	VS	velocidade de sedimentação
rtPA-IV	plasminogénio tecidual recombinante intravenoso	VZV	vírus varicela zoster
RTX	rituximab	WFNS	<i>World Federation of Neurological Surgeons Scale</i>
SAAF	síndrome do anticorpo antifosfolipídico		
SCA	artérias cerebelosas superiores		
SDAD	síndrome de descontinuação dos agonistas da dopamina		
SGB	síndrome de Guillain-Barré		
SHU	síndrome hemolítico-urémico		
SHU/PTT	síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombocitopénica trombótica		

Índice

Prefácio	XVII
----------------	------

1. Neuro-anatomia funcional

capítulo 1.1

Vascularização arterial cervical e intracraniana do sistema nervoso central <i>Filipe Duarte Godinho, Filipe Palavra</i>	1
---	---

capítulo 1.2

Síndromes do tronco cerebral. <i>Inês Cunha, Miguel Serôdio, Filipe Palavra</i>	5
--	---

capítulo 1.3

Mapa de dermatômos <i>Diogo Carneiro, Filipe Palavra</i>	8
---	---

capítulo 1.4

Tabela com raízes, nervos, músculos e reflexos. <i>Maria João Pinto, Filipe Palavra</i>	9
--	---

capítulo 1.5

Anatomia dos plexos braquial e lombossagrado <i>Diogo Carneiro, Filipe Palavra</i>	12
---	----

2. Apresentações neurológicas mais comuns no SU

capítulo 2.1

Alteração da consciência e síndrome confusional aguda <i>Pedro Coelho, Marta Carvalho</i>	14
--	----

capítulo 2.2

Alterações da linguagem <i>Pedro Lopes das Neves, Marta Carvalho</i>	24
---	----

capítulo 2.3

Cefaleias 30
Joana Ferreira Pinto, Marta Carvalho

capítulo 2.4

Vertigem 35
André Jorge, Marta Carvalho

capítulo 2.5

Alterações da visão 38
André Jorge, Marta Carvalho

capítulo 2.6

Paresia facial 44
Octávia Costa, Marta Carvalho

capítulo 2.7

Fraqueza muscular 48
Octávia Costa, Marta Carvalho

capítulo 2.8

Alterações da sensibilidade 52
Filipa Serrazina, Marta Carvalho

capítulo 2.9

Dor lombar 57
Rafael Jesus, Marta Carvalho

3. Urgências e Emergências Neurológicas

3.1. Doença cerebrovascular

capítulo 3.1.1

Acidente vascular cerebral 61
Rita Gonçalo Pinheiro, Renato Oliveira, Carolina Soares, Teresa Pinho e Melo

capítulo 3.1.2

Trombose venosa cerebral 75
Sofia Rodrigues, Teresa Pinho e Melo

capítulo 3.1.3

Síndrome de encefalopatia reversível posterior 79
Gonçalo Cabral, Teresa Pinho e Melo

capítulo 3.1.4

Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível 84
Gonçalo Cabral, Teresa Pinho e Melo

capítulo 3.1.5

Encefalopatia hipóxico-iscuémica 89
Manuel Machado, Teresa Pinho e Melo

3.2. Epilepsia**capítulo 3.2.1**

Abordagem da primeira crise epilética	92
<i>Maria João Malaquias, Ricardo Rego</i>	

capítulo 3.2.2

Estado de mal epilético	97
<i>Axel Ferreira, Ricardo Rego</i>	

capítulo 3.2.3

Fármacos anticrises epiléticas	106
<i>Gonçalo Videira, Ricardo Rego</i>	

3.3. Doenças Neuromusculares**capítulo 3.3.1**

Síndrome de Guillain-Barré	113
<i>Luís Ribeiro, Teresa Coelho</i>	

capítulo 3.3.2

Crise miastênica	119
<i>Paulo Venâncio-Ferreira, Teresa Coelho</i>	

3.4. Doenças do movimento**capítulo 3.4.1**

Mioclonias	122
<i>Rita Rodrigues, Rita Simões</i>	

capítulo 3.4.2

Discinesias agudas	127
<i>Rita Raimundo, Rita Simões</i>	

capítulo 3.4.3

Distonia aguda e estado distónico	132
<i>Bruna Meira, Rita Simões</i>	

capítulo 3.4.4

Coreia aguda e subaguda	136
<i>Ana Isabel Gonçalves, Rita Simões</i>	

3.5. Perturbações cognitivas e neuropsiquiátricas**capítulo 3.5.1**

Demência rapidamente progressiva	140
<i>Cristina Ionel, Ana Morgadinho</i>	

capítulo 3.5.2

Abstinência alcoólica	144
<i>Cláudia Lima, Ana Morgadinho</i>	

capítulo 3.5.3

Síndrome maligna dos neurolépticos 149
Daniela Pimenta Silva, Ana Morgadinho

capítulo 3.5.4

Síndrome de descontinuação dos agonistas da dopamina 154
José Rosa, Ana Morgadinho

capítulo 3.5.5

Síndrome serotoninérgica 157
Filipa Dourado Sotero, Ana Morgadinho

capítulo 3.5.6

Catatonía 161
Catarina Damas, Ana Morgadinho

capítulo 3.5.7

Síndromes funcionais 165
Verónica Cabreira, Ana Morgadinho

3.6. Doenças desmielinizantes e outras doenças inflamatórias

capítulo 3.6.1

Nevrite óptica 171
Francisco Sabença, Pedro Abreu

capítulo 3.6.2

Mielopatia aguda 177
Raquel Rocha, Pedro Abreu

capítulo 3.6.3

Encefalites autoimunes 181
Diogo Costa, Pedro Abreu

3.7. Infecções

capítulo 3.7.1

Meningite e encefalite agudas infecciosas 186
Mónica Santos, José Vale

capítulo 3.7.2

Abcesso e empiema do sistema nervoso central 191
Helena Machado, José Vale

capítulo 3.7.3

Neurossífilis, neuroborreliose e neurocisticercose 196
Daniela Ferro, José Vale

3.8. Cefaleias e dor facial

capítulo 3.8.1

Crise prolongada de enxaqueca 203
Ángela Abreu, Isabel Luzeiro

capítulo 3.8.2

Cefaleia em salvas 207
Alexandra Silva, Isabel Luzeiro

capítulo 3.8.3

Neuralgia do trigêmeo 210
Rita Machado, Isabel Luzeiro

capítulo 3.8.4

Cefaleia por hipertensão intracraniana idiopática 214
Inês Carvalho, Isabel Luzeiro

capítulo 3.8.5

Cefaleia por hipotensão de líquido cefalorraquidiano 217
Gonçalo Bonifácio, Isabel Luzeiro

capítulo 3.8.6

Cefaleia por arterite de células gigantes 220
Leonor Rebordão, Isabel Luzeiro

3.9. Complicações Neuro-Oncológicas**capítulo 3.9.1**

Abordagem de lesão ocupante de espaço do sistema nervoso central 224
Ana Rita Silva, José Bravo Marques

capítulo 3.9.2

Compressão medular metastática 229
Marco Fernandes, José Bravo Marques

capítulo 3.9.3

Complicações neurológicas dos tratamentos oncológicos em contexto de urgência 235
Daniela Garcez, José Bravo Marques

3.10. Traumatismo**capítulo 3.10.1**

Traumatismo cranioencefálico. 244
André Rêgo, Mário Rui Silva

capítulo 3.10.2

Traumatismo vertebromedular 248
André Rêgo, Mário Rui Silva

3.11. Complicações neurológicas de alterações metabólicas**capítulo 3.11.1**

Síndrome de desmielinização osmótica. 251
Carlos Figueiredo, Mário Rui Silva

capítulo 3.11.2

Degenerescência combinada subaguda 254
Mariana Rocha, Mário Rui Silva

capítulo 3.11.3

Encefalopatia metabólica 257
Mariana Rocha, Mário Rui Silva

3.12. Complicações neurológicas na gravidez e puerpério

capítulo 3.12.1

Cefaleia na gravidez 265
Ângela Abreu, Isabel Luzeiro

capítulo 3.12.2

Epilepsia na gravidez 269
Axel Ferreira, Ricardo Rego

capítulo 3.12.3

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia 272
Rafael Dias, Ricardo Rego

capítulo 3.12.4

Doença cerebrovascular na gravidez. 280
Carolina Sousa Fernandes, Teresa Pinho e Melo

capítulo 3.12.5

Miastenia *gravis* na gravidez 286
Axel Ferreira, Teresa Coelho

capítulo 3.12.6

Esclerose múltipla na gravidez 289
Inês Gomes, Pedro Abreu

4. Morte Cerebral

capítulo 4

Morte cerebral 293
Madalena Rosário, Miguel Rodrigues

Prefácio

As urgências neurológicas são um motivo frequente de procura dos Serviços de Urgência (SU). A necessidade de uma anamnese detalhada e de um exame neurológico minucioso, que permitam marchas diagnóstica e terapêutica adequadas, não se coaduna, muitas vezes, com o ritmo frenético dos SU. A necessidade de uma gestão rigorosa de tempo é imprescindível ao bom funcionamento dos mesmos, mas frequentemente esta é uma condição pouco favorável aos Neurologistas, em particular aos internos em formação.

O livro *Urgências em Neurologia* surge desta dificuldade inerente em contrabalançar gestão de tempo e diagnóstico diferencial apropriado, disponibilizando de forma rápida, mas sistemática, abordagens e protocolos sobre as apresentações e entidades neurológicas mais importantes e/ou frequentes no SU.

Este manual conta com a participação de internos da especialidade e recém-especialistas em Neurologia, de membros da Comissão Científica da Sociedade Portuguesa de Neurologia (que prontamente se disponibilizaram para um trabalho editorial árduo e desafiante) e é o corolário de uma simbiose já estabelecida entre as direções da Sociedade Portuguesa de Neurologia e da Comissão de Internos e Recém-Especialistas em Neurologia (CIREN). É uma obra abrangente, que foi organizada em torno dos temas mais importantes para o exercício da Neurologia clínica, em ambiente de urgência: doenças cerebrovasculares, cefaleias, epilepsia, doenças neuromusculares, complicações neurológicas na gravidez, complicações neuro-oncológicas, entre outros.

Este manual, organizado de forma didática e de fácil consulta, procura facilitar a aquisição de conhecimentos considerados fundamentais na Neurologia de urgência, não somente para os Internos da especialidade, mas também para todos os Colegas que tenham que lidar com a patologia neurológica nos SU, mesmo não sendo especialistas na matéria. Procura-se, assim, que seja uma mais-valia para todos e um bom veículo de conhecimento e aprendizagem.

Daniela Garcez

Ex-Presidente da CIREN
Fundação Champalimaud, Lisboa

Isabel Luzeiro

Presidente da SPN
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Vascularização arterial cervical e intracraniana do sistema nervoso central

FILIFE DUARTE GODINHO, FILIFE PALAVRA

A vascularização arterial do encéfalo é assegurada pelas duas artérias carótidas internas (circulação anterior) e pelas duas artérias vertebrais (circulação posterior). As circulações anterior e posterior comunicam entre si através do polígono arterial do cérebro, classicamente conhecido como polígono de Willis, na base do encéfalo. De uma forma geral, as estruturas das fossas intracranianas anterior e média são supridas pela circulação anterior, enquanto a fossa posterior e a porção posterior dos hemisférios cerebrais são vascularizadas pela circulação posterior.

CIRCULAÇÃO ANTERIOR

A artéria carótida comum (ACC) direita tem origem do tronco braquiocéfálico, enquanto a ACC esquerda tem origem no arco aórtico. A ACC bifurca-se nos seus ramos terminais a nível do bordo superior da cartilagem tiroideia (entre C3-C5): a artéria carótida interna (ACI) e a artéria carótida externa (ACE). A nível da sua origem, a ACI é mais externa do que a ACE.

A ACI pode dividir-se em vários segmentos. Existem várias classificações possíveis, sendo a mais consensual a que considera os seguintes segmentos: cervical, petroso (no canal carotídeo), cavernoso (onde apresenta uma configuração em “S”, formando o sifão carotídeo) e supraclinoideu (no espaço subaracnoideu). Os principais ramos da ACI surgem no segmento supraclinoideu:

- Ramos colaterais: artéria oftálmica (entra no canal ótico com o nervo ótico); artéria hipotalâmica, artérias hipofisárias superior e inferior, artéria comunicante posterior e artéria coroideia anterior;
- Ramos terminais: artéria cerebral anterior (ACA) e artéria cerebral média (ACM).

CIRCULAÇÃO POSTERIOR

As artérias vertebrais (AV) são ramos colaterais pré-escalénicos das artérias subclávias. A AV divide-se em vários segmentos¹: V0 – origem; V1 – segmento pré-foraminal; V2 – segmento foraminal (desde C6 até C1); V3 – segmento extraespinhal (segmento tortuoso, antes de entrar no *foramen magnum*); e V4 – segmento intracraniano/intradural. Durante o seu trajeto intradural cada AV dá origem aos principais ramos colaterais: artéria espinhal anterior (vasculariza os 2/3 anteriores da porção superior da medula espinhal) e artéria cerebelosa pósterio-inferior (PICA).

A nível do sulco pontomedular, as duas artérias vertebrais unem-se e dão origem à artéria basilar. Esta percorre o sulco basilar, dando origem a dois importantes pares

de colaterais: as artérias cerebelosas ântero-inferiores (AICA) e as artérias cerebelosas superiores (SCA). A artéria basilar termina nas duas ACP, contribuindo para a formação do polígono arterial do cérebro.

POLÍGONO ARTERIAL DO CÉREBRO

As circulações anterior e posterior comunicam entre si formando, como já se referiu, o polígono arterial do cérebro, também conhecido como de Willis, localizado no base do encéfalo. É definido pelas duas ACA, a artéria comunicante anterior (ACoA), as duas artérias comunicantes posteriores (ACoP) e as duas ACP. O polígono arterial do cérebro funciona como um sistema anastomótico ou de circulação colateral, permitindo a manutenção do fluxo cerebral no contexto de estenoses progressivas de artérias a montante do polígono (ACI, artéria basilar ou AV). Contudo, estão descritas inúmeras variações anatómicas do polígono, resultando numa hipoplasia/ausência de um dos segmentos arteriais (o polígono «perfeito» está apenas presente em 30% da população)¹. Uma das variações anatómicas mais frequentes é a existência de uma ACP do tipo fetal (com origem na ACI, com uma pequena conexão à artéria basilar)^{1,2}.

ARTÉRIA CEREBRAL ANTERIOR

A ACA é o ramo terminal da ACI de menor calibre. Desde a sua origem, ambas as ACA atravessam a substância perfurada anterior, por cima dos nervos óticos e infletem superior e posteriormente, percorrendo a fissura longitudinal mediana, por cima do corpo caloso. De uma forma geral, a ACA divide-se em três segmentos: A1 – segmento pré-comunicante; A2 – segmento pós-comunicante ou vertical; A3 – segmento pericaloso ou distal³. Ao longo do seu trajeto, a ACA dá origem a quatro ramos corticais principais: frontobasal/orbitofrontal interno, frontopolar, caloso-marginal e pericaloso (ramo terminal)³. Adicionalmente, a ACA providencia ramos perfurantes no seu segmento proximal/basal (dos quais se destaca a artéria medial do estriado, também conhecida como artéria recorrente de Heubner, ramo inconstante visível na angiografia), que irrigam a região parasséptal, a porção anterior dos gânglios basais e diencefalo e o braço anterior da cápsula interna.

A ACA é responsável pela vascularização da superfície basal do lobo frontal, superfície interna e porção mais superior da superfície externa dos lobos frontal e parietal, pelo corpo caloso (excetuando o esplénio) e circunvolução do cíngulo. Em termos funcionais, a ACA associa-se às áreas motora e somatoestésica primárias responsáveis pelos membros inferiores, assim como ao córtex pré-frontal (cuja lesão se associa a alterações do comportamento e disexecutivas)⁴.

O enfarte isolado do território da ACA é raro, uma vez que, devido à existência da ACoA, uma oclusão da ACA proximal é compensada pela ACA contralateral. O enfarte bilateral do território surge frequentemente no contexto vasospasmo secundário a um aneurisma da ACoA roto ou perante variações anatómicas do polígono arterial do cérebro (por exemplo: duas ACA na dependência de uma ACI)⁵.

ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

A ACM é o ramo terminal da ACI de maior calibre. Desde a sua origem, acima da apófise clinóideia anterior, a ACM dirige-se para fora, paralela à crista esfenoidal, para depois percorrer o sulco lateral do cérebro (conhecido também com fissura de Sylvius). A ACM divide-se em quatro segmentos: M1 – segmento esfenoidal/horizontal; M2 – segmento insular; M3 – segmento opercular; M4 – segmento cortical^{3,6}. No segmento

M1, a ACM providencia ramos perfurantes (artérias lenticulo-estriadas), responsáveis pela vascularização do putâmen (exceto do polo anterior), pelo núcleo caudado (porção superior da cabeça e corpo), pelo globo pálido externo e pela cápsula interna (porção posterior do braço anterior, Joelho e 2/3 anteriores do braço posterior)³. As artérias lenticulo-estriadas são frequentemente afetadas pela hipertensão arterial, através de um processo de necrose fibrinoide que resulta em acidente vascular cerebral (lacunar isquêmico ou hemorrágico)³.

Ao nível do segmento M2, a ACM geralmente divide-se em dois troncos: divisão superior e divisão inferior^{2,4,6}. A divisão superior vasculariza o córtex acima do sulco lateral, nomeadamente os córtices frontal e parietal, através dos ramos frontobasal/orbitofrontal externo, pré-frontal, pré-central e central; a divisão inferior vasculariza o córtex abaixo do sulco lateral e uma porção variável do córtex parietal, através dos ramos temporais (anterior, médio, posterior), ramos parietais (anterior e posterior) e a artéria angular (considerado ramo terminal)^{4,6}. Por conseguinte, as áreas corticais vascularizadas pela ACM incluem, entre outras, as áreas motora e somatoestésica primárias (exceto porção mais superior e interna), as áreas da linguagem (Broca, e Wernicke) e o córtex auditivo primário².

ARTÉRIA CEREBRAL POSTERIOR

As artérias cerebrais posteriores (ACP) são os dois ramos terminais da artéria basilar, pertencente à circulação posterior. Desde a sua origem, na fossa interpeduncular, cada ACP dirige-se para fora e para trás, contornando os pedúnculos cerebrais, em paralelo com a SCA. No início do seu trajeto, relaciona-se inferiormente com o nervo oculomotor (III par craniano), fazendo uma pinça vascular juntamente com a SCA. A ACP divide-se em quatro segmentos: P1 – segmento pré-comunicante/mesencefálico (até à ACoP); P2 – pós-comunicante; P3 – segmento quadrigeminal; P4 – segmento calcarino/cortical². A ACP providencia ao longo do seu trajeto ramos perfurantes, ramos coroideus e ramos corticais.

A ACP e a ACoP fornecem ramos perfurantes para o mesencéfalo e para o tálamo. As artérias tálamo-perfurantes anterior (ou tálamo-tuberais) e as tálamo-perfurantes posteriores (estas podem formar um tronco comum, conhecido classicamente como artéria de Pacheron, uma variante anatómica geralmente encontrada em associação com a hipoplasia P1 de uma das ACP) são ramos provenientes da ACoP que vascularizam o tálamo (exceto a porção externa). Do segmento P2 da ACP partem as artérias tálamo-perfurantes, responsáveis pela vascularização da porção externa do tálamo².

As artérias coroideias posteriores externa e interna têm origem no segmento P2 da ACP, vascularizando os corpos geniculados, os núcleos talâmicos póstero-interno e interno e o pulvinar. A artéria coroideia póstero-interna providencia ramos para o mesencéfalo e para o plexo coroideu do III ventrículo². A artéria coroideia póstero-externa vasculariza os plexos coroideus dos ventrículos laterais e anastomosa-se com a artéria coroideia anterior.

A ACP, a nível do segmento P2, dá origem a quatro ramos corticais: ramos temporais anterior e posterior, ramo calcarino e ramo parieto-occipital⁵. Assim, a ACP é também responsável pela vascularização da superfície inferior e interna dos córtices temporal e occipital, onde se encontra a área visual primária. As alterações de campo visual (por exemplo: hemianopsia homónima contralateral) são frequentemente atribuídas a oclusões da ACP (mas uma oclusão da ACM também pode gerar o mesmo defeito, pelo facto de esta vascularizar as radiações ópticas)². Oclusões da ACP proximal podem

Tabela 1. Principais defeitos neurológicos associados a oclusões vasculares dos ramos terminais da circulação cerebral

Território	Défices neurológicos
ACM Proximal (M1)	Hemiparesia/hemiplegia contralateral, hemianestesia contralateral, hemianopsia homónima contralateral, <i>neglect</i> (direita), afasia global (esquerda). Geralmente existe desvio preferencial do olhar ipsilateral (lesão da área ocular frontal).
Divisão superior (M2)	Paresia facial central contralateral, paresia braquial contralateral, afasia não-fluente (Broca). Em alguns casos pode também haver hemi-hipostesia facial e braquial contralaterais.
Divisão inferior (M2)	Afasia fluente (Wernicke), defeito de campo visual contralateral (hemianopsia, quadrantanopsia, etc.). Pode haver hemi-hipostesia facial e braquial contralaterais. Os defeitos motores estão geralmente ausentes.
Território profundo	Hemiparesia contralateral pura. Enfartes mais extensos podem produzir defeitos «corticais» como afasia (esquerda) ou <i>neglect</i> (direita).
ACA	Paresia crural contralateral, disfunção executiva (alterações comportamentais), reflexos primitivos (preensão), afasia transcortical. Enfartes mais extensos podem causar hemiplegia contralateral.
ACP	Hemianopsia homónima contralateral. A extensão do enfarte ao esplénio do corpo caloso pode causar alexia sem agrafia (esquerda). O atingimento do tálamo pode dar hemi-hipostesia contralateral, hemiparesia contralateral e afasia (esquerda).

Adaptado de Blumenfeld H, 2010⁴.

também associar-se a hemiparesia contralateral e defeitos de linguagem (tálamo) e a alterações mnésicas (lobo temporal)⁵.

SÍNDROMES CLÍNICAS DOS TERRITÓRIOS DA ACA, ACM E ACP

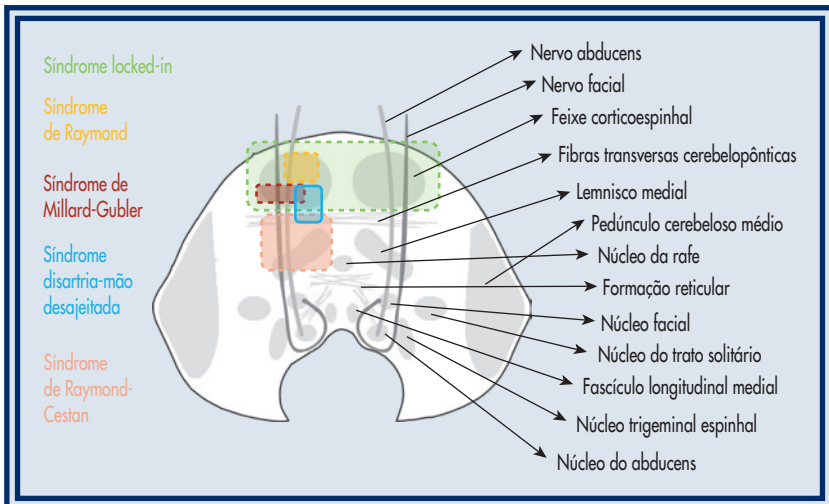
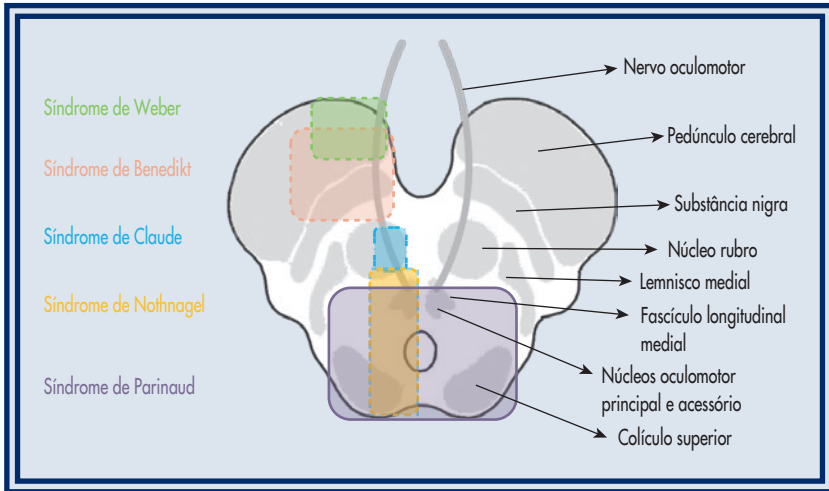
Na tabela 1 estão representados os principais defeitos neurológicos associados a oclusões vasculares dos territórios da ACA, ACM e ACP. As síndromes vasculares do tronco cerebral podem ser consultadas na secção seguinte deste capítulo – Síndromes do Tronco Cerebral.

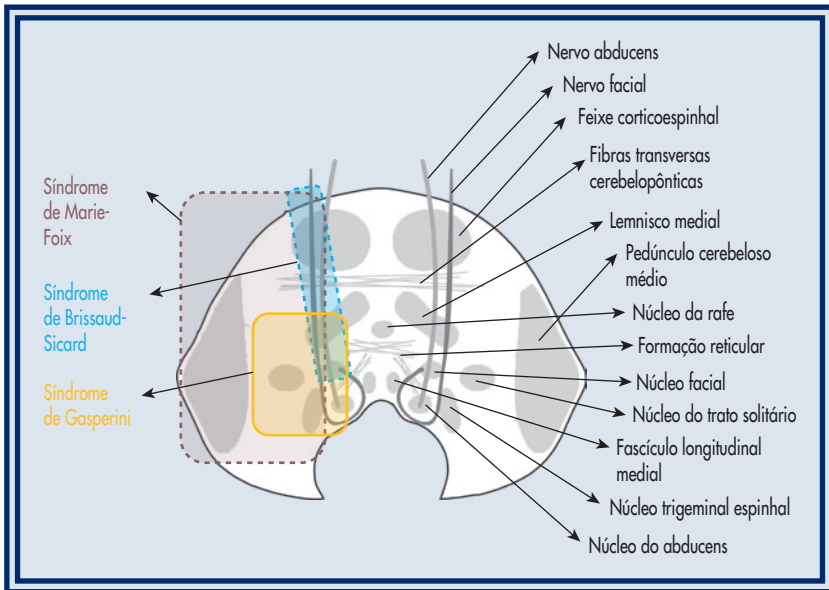
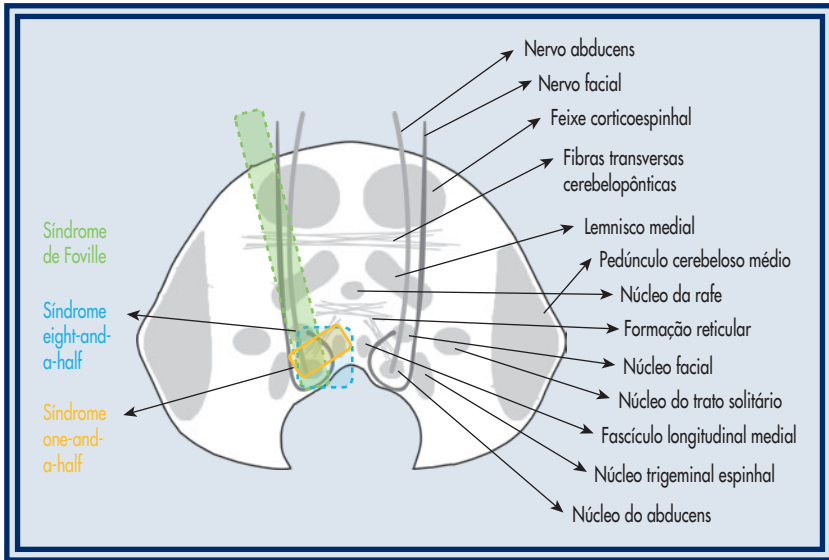
BIBLIOGRAFIA

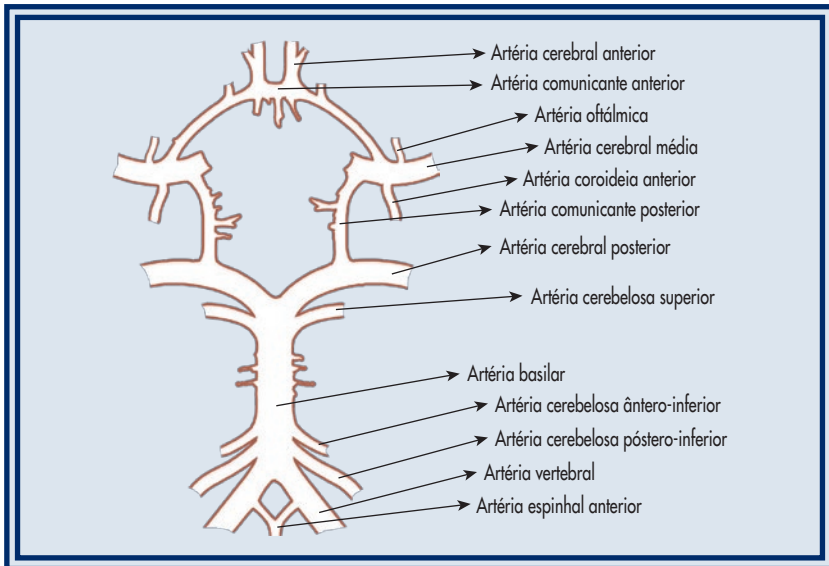
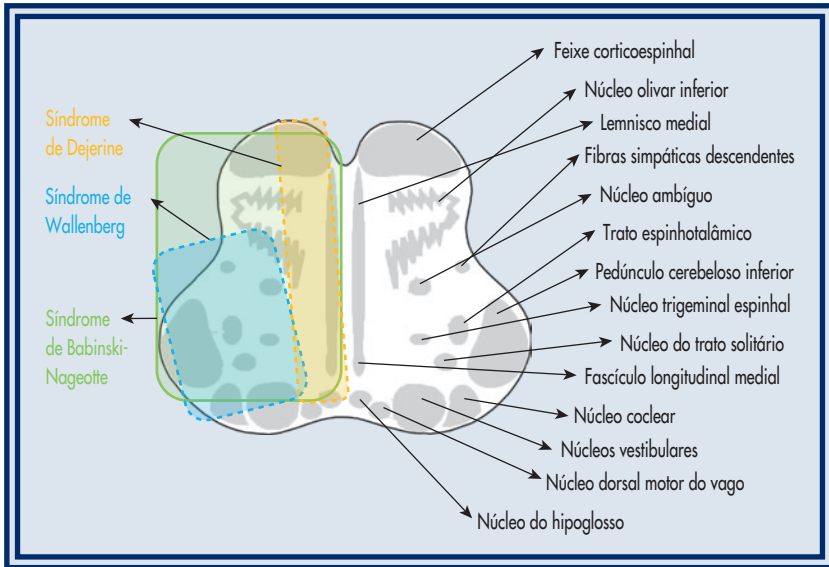
1. Valdueza JM, Schreiber SJ, Roehl J, Klingebiel R. Neurosonology and Neuroimaging of Stroke. New York: Thieme; 2008.
2. Baehr M, Frotcher M. Duus' Topical Diagnosis in Neurology: Anatomy, Physiology, Signs, Symptoms. 5.ª edição. New York: Thieme; 2012.
3. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 7.ª edição. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Blumenfeld H. Neuroanatomy through Clinical Cases. 2.ª edição. Massachusetts: Sinauer Associate, Inc. Publishers; 2010.
5. Warlow C, van Gijn J, Dennis M, Warlow J, Bamford J, Hankey G, et al. Stroke Practical Management. 3.ª edição. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008.
6. Hacking C, Jones J. Middle cerebral artery [Internet]. Disponibilizado de: <https://radiopaedia.org/articles/middle-cerebral-artery>. Acedido a 02/09/2021.

Síndromes do tronco cerebral

INÊS CUNHA, MIGUEL SERÔDIO, FILIPE PALAVRA







Mapa de dermatômos

DIOGO CARNEIRO, FILIPE PALAVRA

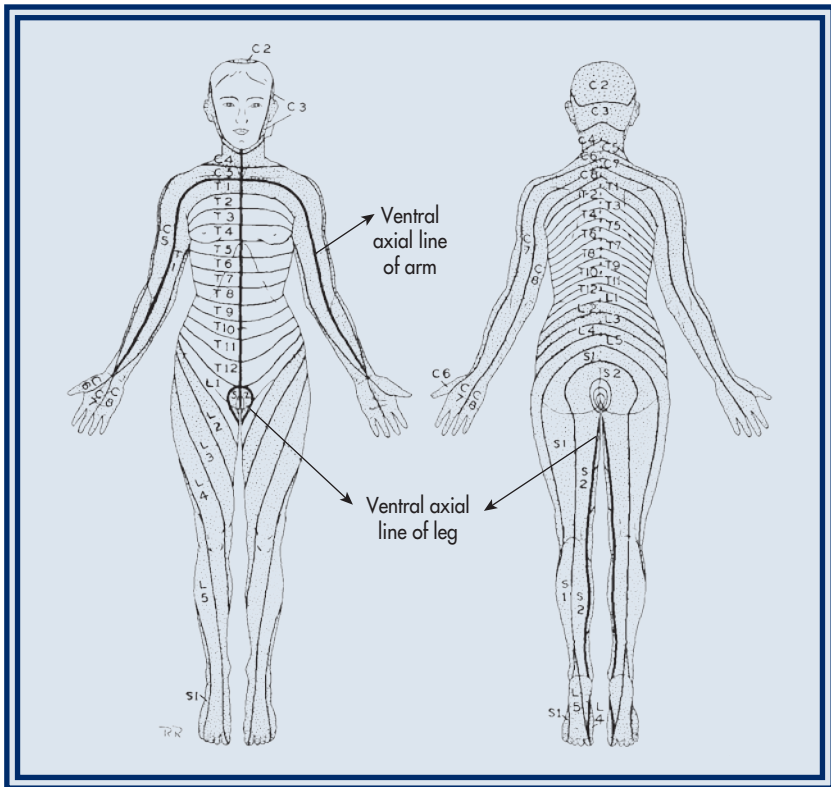


Tabela com raízes, nervos, músculos e reflexos

MARIA JOÃO PINTO, FILIPE PALAVRA

Movimentos	Músculos	Raízes	Nervos
Inspiração	Diafragma	C3 - C4 - C5	Nervos frênicos
Adução e rotação interna do braço	Grande peitoral Pequeno peitoral	C5 - C6 - C7 - C8 - T1	Nervos peitorais medial e lateral
Rotação externa do braço	Supraespinhoso Infraespinhoso	C4 - C5 - C6	Nervo supraescapular
Abdução do braço	Deltoide	C5 - C6	Nervo axilar
Flexão e supinação do antebraço	Bicípite braquial	C5 - C6	Nervo musculocutâneo
Flexão e desvio radial da mão	Flexor radial do carpo	C6 - C7	Nervo mediano
Pronação do antebraço	Pronador redondo	C6 - C7	
Flexão da articulação interfalângica (IF) do dedo polegar	Longo flexor do polegar	C7, C8, T1	Nervo ulnar
Flexão das articulações IF proximais do 2.º ao 5.º dedos	Flexor superficial dos dedos	C7, C8, T1	
Abdução do polegar	Curto abdutor do polegar	C8 - T1	Nervo ulnar
Oposição do polegar	Oponente do polegar	C8 - T1	
Flexão e desvio ulnar da mão	Flexor ulnar do carpo	C7 - C8 - T1	Nervo radial
Abdução do quinto dedo	Abdutor do quinto dedo	C8 - T1	
Flexão das metacarpofalângicas; abdução dos dedos	Interósseos (palmares e dorsais)	C8 - T1	Nervo radial
Extensão do cotovelo	Tricípite braquial, ancônio	C6 - C7 - C8	
Flexão do cotovelo (semi-pronação)	Braquiorradial	C5 - C6	Nervo radial
Extensão da mão	Extensor radial do carpo	C6 - C7 - C8	
Extensão do 2.º ao 5.º dedos	Extensor comum dos dedos	C6 - C7 - C8	

(Continua)

Movimentos	Músculos	Raízes	Nervos
Supinação do antebraço	Supinador	C5 - C6 - C7	Nervo radial
Extensão do polegar	Extensor longo do polegar	C7 - C8	
Extensão do indicador	Extensor próprio do indicador	C6 - C7 - C8	
Flexão da anca	Iliopsoas	L1 - L2 - L3	Nervo femoral
Extensão do joelho	Quadrícipite femoral	L2 - L3 - L4	
Adução da anca	Adutor longo	L2 - L3	Nervo obturador
	Adutor curto <i>Gracillis</i>	L2 - L3 - L4	
	Adutor magno	L2 - L3 - L4 - L5	
Abdução e rotação interna da anca	Glúteo médio Glúteo mínimo	L4 - L5 - S1	Nervo glúteo superior
Flexão, abdução e rotação interna da anca	Tensor da fáscia lata	L4 - L5	
Extensão e rotação externa da anca	Glúteo máximo	L5 - S1 - S2	Nervo glúteo inferior
Flexão do joelho	Bicípite femoral	L5 - S1 - S2	Nervo ciático
	Semitendinoso	L5 - S1 - S2	
	Semimembranoso	L5 - S1	
Dorsiflexão do pé	Tibial anterior	L4 - L5	Nervo fibular profundo
Extensão do 2.º ao 5.º dedos do pé	Extensor curto dos dedos	L5 - S1	
Extensão do <i>hallux</i>	Extensor longo do <i>hallux</i>	L5 - S1	
Eversão e dorsiflexão do pé	Fibulares (longo e curto)	L5 - S1	Nervo fibular superficial
Flexão plantar do pé	Gastrocnêmios Solear	L5 - S1 - S2	Nervo tibial
Inversão e flexão plantar do pé	Tibial posterior	L5 - S1	
Flexão do <i>hallux</i>	Flexor longo do <i>hallux</i>	L5 - S1	Nervo tibial
Flexão das articulações IF proximais do 2.º ao 5.º dedos do pé	Flexor curto dos dedos	S1 - S2	
Encerramento dos esfíncteres vesical e anal externo		S2 - S3 - S4	Nervo pudendo

Plexo Cervical: C1-C4

Plexo Braquial: C5-T1

Plexo Lombor: T12-L4

Plexo Sagrado: L5-S1

**REFLEXOS MIOTÁTICOS MAIS RELEVANTES
PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

Bicipital	C5-C6
Braquiorradial	C6
Tricipital	C7
Patelar	L3-L4
Aquiliano	S1

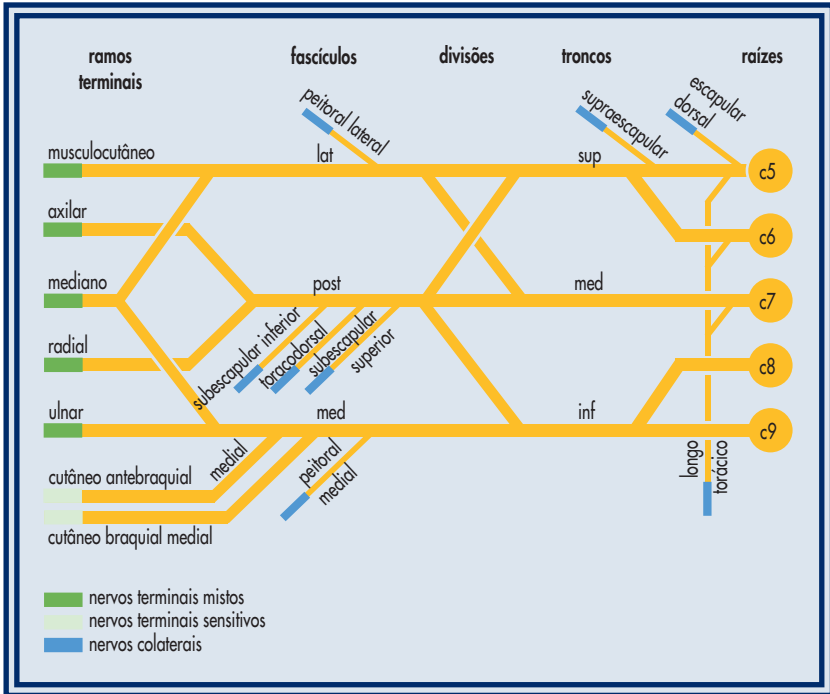
Nota: A terminologia utilizada neste capítulo segue a nomenclatura anatômica internacional. Ainda assim, na prática clínica, é frequente designarem-se os nervos e músculos ulnares por cubitais, assim como os nervos e músculos fibulares por peroneais.

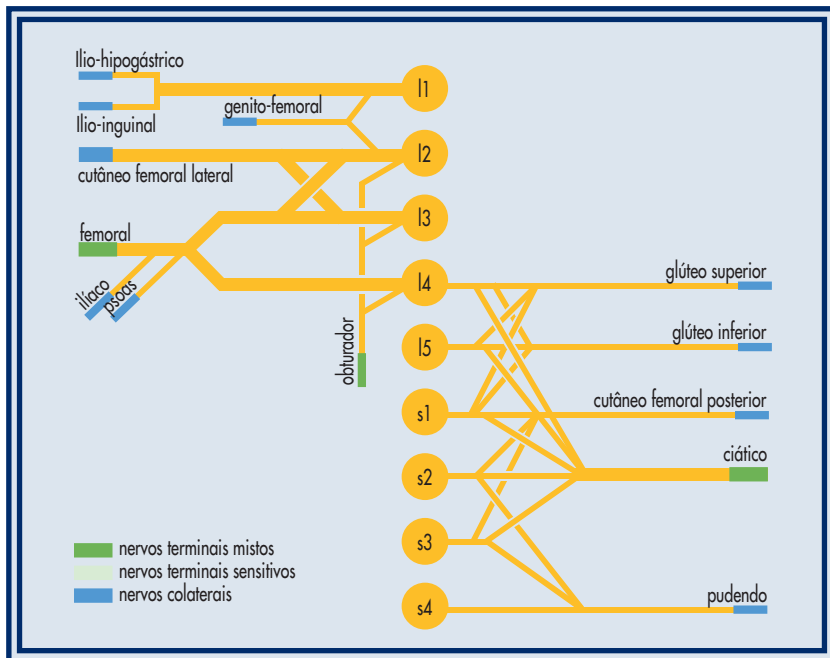
REFERÊNCIAS

Campbell, W W. Dejong's The Neurologic Examination. 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
Baehr, M; Frotscher, M. Duus' Topical Diagnosis in Neurology. 5th edition. Thieme. 2012.

Anatomia dos plexos braquial e lombossagrado

DIOGO CARNEIRO, FILIPE PALAVRA





Alteração da consciência e síndrome confusional aguda

PEDRO COELHO, MARTA CARVALHO

DEFINIÇÃO DAS ALTERAÇÕES AGUDAS DA CONSCIÊNCIA

Os diferentes níveis da consciência podem ser definidos em vários graus de vigília¹:

- Vigil;
- Obnubilação: redução ligeira a moderada da vigília, menor interação com o meio exterior, bradifrenia, maior número de horas de sono e torpor entre os períodos de sonolência;
- Estupor: sonolência profunda, com resposta apenas à estimulação vigorosa e contínua; regra geral, apenas conseguem localizar estímulo doloroso;
- Coma: estado em que não existe reatividade a estímulos externos mesmo após estímulo vigoroso; pode existir esgar facial à dor e movimentos inespecíficos não-localizadores ou movimentos estereotipados de retirada dos membros, mas não há movimentos de localização.

Apesar da utilidade destes termos para a definição do nível da consciência, há pouca concordância na sua definição na literatura². A complementaridade com escalas como a escala de coma de Glasgow (GCS) garantem uma observação mais objetiva. Esta escala é muito utilizada na avaliação de lesões cerebrais agudas, tendo particular utilidade no contexto traumático (a escala é incluída na avaliação da *Advanced Trauma Life Support* [ATLS]) e neurocirúrgico (avaliação da gravidade da hemorragia subaracnoideia, por exemplo)^{1,3}.

A GCS tem uma pontuação de 3 a 15, sendo 3 a pior pontuação e 15 a melhor pontuação. É composta por três parâmetros: resposta ocular, resposta verbal e resposta motora. Deverão ser consideradas as melhores respostas em cada um dos parâmetros. O resultado final é o somatório do valor de cada um dos parâmetros, que deverá ser avaliado e detalhado de forma individual – por exemplo, GCS 9 – O2V3M4. A gravidade da lesão cerebral é classificada em: ligeira (GCS 13-15), moderada (GCS 9-12) e grave (GCS 3-8).

No caso em que a avaliação da resposta verbal não possa ser efetuada pelo doente se encontrar entubado ou traqueostomizado, poderá ser acrescentado um T ao *score* final – por exemplo: GCS 7T. Relativamente à resposta motora, nas situações em que o doente não cumpre ordens, esta é avaliada pela resposta motora que o doente efetua à estimulação algica. Esta deverá incluir avaliação apendicular no leito ungueal dos dedos, mas também avaliação central por pinçamento do trapézio e pressão na incisura supraorbitária.

Tabela 1. Avaliação da escala de coma de Glasgow (GCS)

	Classificação	Pontuação
Resposta ocular (O)		
Olhos abertos previamente à estimulação	Espontânea	4
Abertura ocular após ordem em tom de voz normal ou em voz alta	Ao som	3
Abertura ocular após estimulação da extremidade dos dedos	Ao toque	2
Ausência persistente de abertura ocular, sem fatores de interferência	Ausente	1
Olhos fechados devido a fator local (traumatismo da face ou ocular que impeça a abertura ocular)	Não-testável	NT
Resposta verbal (V)		
Resposta adequada relativamente ao nome, local e data	Orientada	5
Resposta não-orientada, mas comunicação coerente	Confusa	4
Palavras isoladas inteligíveis	Palavras	3
Apenas gemidos	Sons	2
Ausência de resposta audível, sem fatores de interferência	Ausente	1
Fator que interfere com a comunicação (sedação, barreira linguística, entubação)	Não testável	NT
No caso em que a resposta verbal não possa ser avaliada por entubação orotraqueal/traqueostomia, poderá ser acrescentado um T ao score final – por exemplo: GCS 7T		
Resposta motora (M)		
Cumprimento de ordens com duas ações	A ordens	6
Elevação da mão acima do nível da clavícula ao estímulo na cabeça ou pescoço	Localizadora	5
Flexão rápida do membro superior ao nível do cotovelo, padrão predominante não-anormal	Resposta em fuga	4
Flexão do membro superior ao nível do cotovelo, padrão predominante claramente anormal	Flexão anormal (descorticação)	3
Extensão do membro superior ao nível do cotovelo	Extensão (descerebração)	2
Ausência de movimentos dos membros superiores/inferiores, sem fatores de interferência	Ausente	1
Fator que limita resposta motora (bloqueio neuromuscular farmacológico)	Não-testável	NT

BASES NEUROANATÓMICAS

A vigília é garantida por vias ativadoras da formação reticular ativadora ascendente (FRAA) – região paramediana tegmental posterior da protuberância rostral e do mesencéfalo⁴.

FRAA (vias predominantemente colinérgicas) → tálamo (projeções tálamo-corticais) → córtex - garantia da vigília⁴.

As projeções da FRAA são bilaterais → lesão estrutural extensa de um único hemisfério ou lesões da região mais caudal da protuberância e do bulbo raquidiano não provocam alteração da consciência¹.

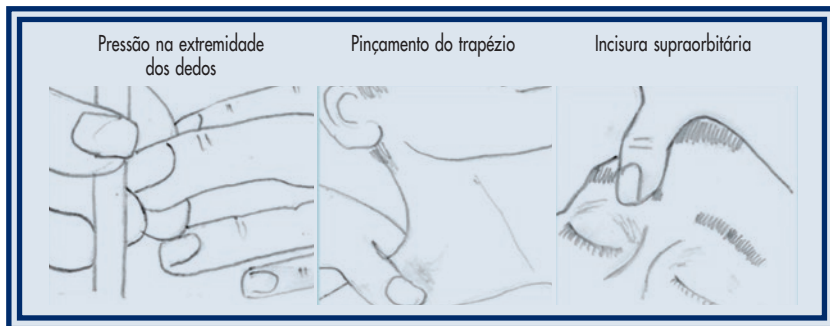


Figura 1. Locais para estimulação física (Sir Graham Teasdale. Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde. 2015).

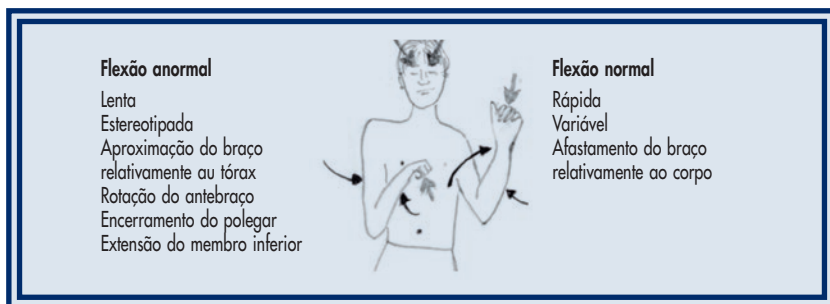


Figura 2. Características da resposta em flexão (Sir Graham Teasdale. Institute of Neurological Sciences NHS Greater Glasgow and Clyde. 2015).

ABORDAGEM DO DOENTE COM ALTERAÇÃO DA CONSCIÊNCIA^{1,2,5}

Além da estabilização do doente, esta abordagem permite identificar causas graves de alteração da homeostasia que poderão contribuir para a alteração da consciência (hiper ou hipotensão, anemia, desequilíbrios hidroeletrólíticos, hiper ou hipotermia, hiper ou hipoglicemia). Poderão ser feitas algumas terapêuticas de forma empírica na abordagem inicial (Figura 3).

HISTÓRIA CLÍNICA

Após a estabilização inicial do doente, é necessário investigar de forma rápida e detalhada a história clínica, que neste tipo de patologia costuma ser fornecida por familiares/acompanhantes.

- Última vez que foi visto sem alteração da consciência? Onde é que o doente foi encontrado?
- Como foi a instalação da alteração da consciência (abrupta – crise epilética, hemorragia subaracnoideia, AVC isquémico vertebrobasilar [topo da artéria basilar], hemorragia intracraniana do tronco cerebral, traumatismo craniano; progressiva – lesão ocupante de espaço, distúrbio metabólico/infeccioso)?

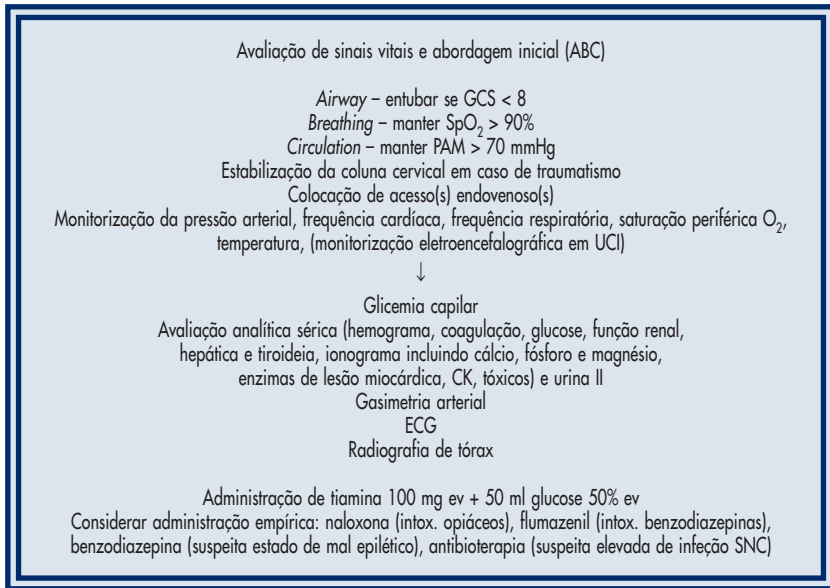


Figura 3. Abordagem inicial do doente com alteração da consciência.

- Queixas recentes do doente: cefaleia, febre ou outras queixas sugestivas de infeção, diplopia e estrabismo, vertigem, movimentos involuntários;
- Traumatismo recente (hemorragia intracraniana [hematoma subdural – HSA]; contusão cerebral)?
- Antecedentes pessoais, incluindo antecedentes psiquiátricos, exposição a tóxicos/fármacos depressores da consciência, antidiabéticos orais e antitrombóticos;
- Episódios prévios de alteração da consciência.

OBSERVAÇÃO GERAL

- Avaliação dos sinais vitais e glicemia capilar:
 - Hipertensão grave: pode indiciar AVC hemorrágico, lesão estrutural com aumento da pressão intracraniana ou indiciar quadro de síndrome de encefalopatia posterior reversível/encefalopatia hipertensiva;
 - Hipotensão grave: é rara a instalação de hipotensão marcada por processo neurogénico agudo e em clara relação com o quadro de alteração da consciência; por regra, provocado por processo não-neurogénico;
 - Febre: infeção do sistema nervoso central (SNC) (meningite, meningococcal, abscesso);
 - Glicemia: valores de hiperglicemia ou hipoglicemia podem ser responsáveis por alteração da consciência, pelo que a sua rápida identificação e correção é essencial;
- Pele: presença de picadas sugestivas de hábitos tóxicos; petéquias (meningococemia, coagulação intravascular disseminada); equimoses em redor dos olhos ou na

Tabela 2. Exame neurológico do doente com alteração da consciência^{1,2,5}

Nível de consciência (vigil, obnubilado, estupor, coma)

Resposta verbal (orientado, discurso confuso, inapropriado ou incompreensível, mutismo)

Padrão respiratório

Regular

Cheyne-Stokes (lesão hemisférica ou diencefálica bilateral): encefalopatia metabólica, insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, SAOS);

Hiperventilação (presente na patologia sistêmica/metabólica, febre, sépsis, choque);

Hiperventilação central neurogênica (lesão do tegmento pontomesencefálico);

Apnéustica (lesões bilaterais da região caudal da protuberância);

Atáxica/padrão em salvas (transição bulboprotuberancial);

Apneia (lesão bilateral bulbar ventrolateral).

Abertura ocular (espontânea, em resposta a estímulo verbal, doloroso ou sem abertura ocular)

Avaliação pupilar

Pupilas regulares, isocóricas;

Pupila midriática unilateral, pouco reativa à estimulação luminosa, com ptose (lesão III nervo craniano ipsilateral – herniação uncal, ruptura de aneurisma da artéria comunicante posterior);

Pupila miótica unilateral, com ptose parcial (síndrome de Horner – enfarte laterobulbar ipsilateral);

Pupilas mióticas bilateralmente, regulares e reativas à estimulação luminosa (lesão diencefálica bilateralmente);

Pupilas médias ou midriáticas bilateralmente, pouco reativas à estimulação luminosa (lesão mesencefálica extensa, bilateral, herniação transtentorial, intoxicação com antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, anticolinérgicos, anfetaminas, cocaína);

Pupilas punctiformes (*pinpoint*), reativas à estimulação luminosa (lesão protuberancial, intoxicação com opióides, intoxicação colinérgica).

Avaliação de campos visuais

Avaliação do reflexo da ameaça: ausência implica hemianopsia ipsilateral (disfunção da via visual aferente, na ausência de disfunção da via eferente do reflexo – VII nervo craniano)

Nota: Em casos de depressão grave da consciência é expectável a ausência bilateral do reflexo de ameaça visual (sem valor localizador, ocorre por disfunção telencefálica difusa bilateral)

Avaliação do fundo ocular

A presença de papiledema indica aumento da pressão intracraniana (o papiledema apenas se encontra presente após > 12 h de hipertensão intracraniana → a ausência de papiledema não permite excluir hipertensão intracraniana; hemorragia sub-aracnoideia pode indicar hemorragia subaracnoideia)

Avaliação dos movimentos oculares

Ortoforia – ligeira desconjugação por descompensação de foria ou estrabismo latente é comum com a diminuição da consciência;

Desvio conjugado do olhar – se desvio contralateral a paresia – lesão hemisférica/transição pontomesencefálica ipsilateral; se desvio ipsilateral a paresia – atividade epilética do hemisfério contralateral ou lesão protuberancial na formação reticular paramediana pôntica contralateral à paresia;

Desvio conjugado do olhar em inversão – compressão tectal por herniação transtentorial (hemorragia talâmica, hidrocefalia obstrutiva aguda, lesão ocupante de espaço);

Desvio do olhar em inversão e em convergência – lesão talâmica/subtalâmica bilateral;

Desvio conjugado do olhar em superversão – crises epiléticas, crises oculogiras, sono, síncope, lesão dos gânglios da base bilateral;

**Tabela 2. Exame neurológico do doente com alteração da consciência^{1,2,5}
(continuação)**

Nível de consciência (vigil, obnubilado, estupor, coma)

Avaliação dos movimentos oculares

Skew deviation – desalinhamento ocular no plano vertical; lesão protuberancial baixa/bulbar alta lateral, sistema vestibular e vias vestibulocerebelosas ipsilaterais ao olho hipotrópico; lesão mesencefálica ou da fita longitudinal posterior ipsilateral ao olho hipertrópico;

Paresia do VI nervo craniano – poderá corresponder a sinal falsamente localizador (sinal neurológico que ocorre por disfunção «à distância» do local anatómico ou via anatómica expectável), contrariando o paradigma de correlação clínico-anatómica). Esta paresia pode ocorrer em situações de hipertensão intracraniana;

Reflexo oculocéfálico – movimento fluido e conjugado dos olhos no sentido contralateral ao do movimento passivo cervical no plano horizontal e vertical → a sua presença implica a normal patência do sistema vestibular, protuberância, mesencefalo e vias de associação envolvidas;

Roving ocular – movimento lateral conjugado lento de vaivém, sugestivo de encefalopatia metabólica; é um sinal que garante a normal resposta oculocéfálica e respostas calóricas vestibulo-oculares;

Bobbing ocular – movimento ocular conjugado de rápida intraversão, seguido de retorno lento à posição primária do olhar → sinal de lesão pôntica caudal; existem outros movimentos espontâneos dos olhos semelhantes ao *bobbing* → lesão caudal do tronco cerebral ou compressão de vias oculovestibulares

A presença de movimentos oculares desconjugados no plano horizontal, como oftalmoplegia internuclear ou síndrome do um e meio, implica disfunção protuberancial ou da fita longitudinal posterior.

A presença de paresia oculomotora pode indiciar lesão do tronco cerebral

Avaliação de reflexo corneano

A ausência de reflexo corneano poderá indicar defeito da via aferente (nervo trigêmeo) ou da via eferente (nervo facial bilateral);

A ausência de reflexo corneano apenas num dos olhos indica lesão do trigêmeo ipsilateral; a ausência de pestanejo unilateral após estimulação corneana indica lesão do facial ipsilateral;

O fenómeno de Bell (movimento do olho para cima e para fora) é um elemento do reflexo corneano; a sua ausência implica lesão mesencefálica.

Avaliação do reflexo velopalatino

A ausência do reflexo implica disfunção dos nervos glossofaríngeo e vago ipsilaterais → indicativo de disfunção bulbar

Avaliação do reflexo da tosse

A ausência do reflexo implica disfunção dos nervos glossofaríngeo e vago → indicativo de disfunção do centro da tosse bulbar; poderá estar abolido em quadros de depressão marcada da consciência

Avaliação da resposta motora

Movimentos espontâneos – verificar a presença de assimetria motora; menor utilização de um membro/hemicorpo é sugestivo de lesão corticospinal contralateral;

Resposta de fuga ao estímulo doloroso – é necessário fazer distinção com movimentos espinais estereotipados – (por exemplo, resposta de tripla retirada, que poderá ocorrer mesmo em doentes em morte cerebral);

Resposta localizadora do estímulo;

Resposta em descorticação – lesão extensa do cérebro até à junção mesodiencefálica (pode ocorrer em encefalopatias metabólicas/infeciosas/tóxicas);

Resposta em descerebração – lesão envolvendo mesencefalo e protuberância (pode ocorrer em encefalopatias metabólicas/infeciosas/tóxicas);

(Continua)

**Tabela 2. Exame neurológico do doente com alteração da consciência^{1,2,5}
(continuação)**

Nível de consciência (vigil, obnubilado, estupor, coma)

Avaliação da resposta motora

Resposta extensora dos membros superiores com flacidez dos inferiores – lesão envolvendo porção caudal do tronco cerebral;

Ausente.

A presença de assimetria nestas respostas pode indicar disfunção na via sensitiva ascendente ou via motora descendente; a presença de esgar de dor na avaliação garante que a via sensitiva ascendente está patente e que a ausência de resposta ocorre por lesão da via motora descendente.

A avaliação da resposta motora com a estimulação dolorosa a nível da face (pressão na incisura supraorbitária) com correspondente esgar facial permite distinguir a ausência de resposta por lesão medular

Avaliação do tônus muscular

Tônus normal;

Hipertonía dos membros inferiores – sinal importante sugestivo de herniação transtentorial;

Hipertonía generalizada – sugestiva de crises epiléticas ou estado pós-ictal;

Paratonia *gegenhalten* (rigidez paratónica) – perda de inibição do tônus muscular dependente da integridade do telencéfalo

Avaliação de reflexos osteotendinosos

Na avaliação dos reflexos, poderemos ter resposta normal, aumentada, diminuída ou ausente; a assimetria na resposta é sugestiva de lesão estrutural

Reflexo cutâneo-plantar – uma resposta extensora bilateral pode estar presente em lesões estruturais e metabólicas; a resposta extensora assimétrica indica disfunção da via corticospinal.

região mastoideia (fratura da base do crânio); úlceras de pressão indicam alteração da consciência por um período extenso de tempo; icterícia poderá sugerir encefalopatia hepática;

- Pavilhão auricular, boca e orofaringe: notar a presença de otorreia/otorrquia → fratura da base do crânio; hálito alcoólico, hepático ou urémico pode indiciar etiologia da alteração da consciência. mordedura do bordo lateral da língua → crises epiléticas/estado de mal epilético;
- Região cervical: estabilizar região cervical caso haja suspeita de traumatismo cervical/fratura; a presença de rigidez da nuca pode indicar HSA ou quadro infeccioso do SNC.

AValiação Neurológica

Na avaliação do doente com alteração da consciência é importante definir: a) o nível de consciência, e b) a possível etiologia para a alteração – lesão estrutural supratentorial, lesão estrutural infratentorial, lesão não-estrutural multifocal/difusa com base nos achados do exame neurológico.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- **Exame de imagem:** o exame de imagem mais acessível em contexto de urgência é a TC-CE, que permite identificar hemorragia intracraniana, hidrocefalia, edema

Tabela 3. Contextos clínicos relacionados com o desenvolvimento da síndrome confusional aguda⁷

Infeção aguda/sépsis	Lesão renal aguda	Crises	Privação de sono
Desidratação	D disfunção hepática	Insuficiência cardíaca	Dor
Desequilíbrio hidroeletrólítico	Abstinência de álcool ou fármacos	Cirurgia major	Utilização de fármacos depressores do SNC

SNC: sistema nervoso central.

cerebral e efeito de massa provocado por AVC isquémico, tumor ou abscesso. O estudo deverá ser complementado, quando apropriado, com angio-TC dos troncos supra-aórticos e cerebrais, que permitem identificar oclusões de grande vaso. O estudo deve contemplar veno-TC quando existe a suspeita de trombose venosa cerebral. O estudo de RM-CE deve ser reservado para os casos em que a TC-CE é normal e persiste a dúvida etiológica sobre a alteração da consciência (pode identificar alterações sugestivas de encefalopatia hipóxico-isquémica, por exemplo). O seu estudo pode ser complementado com angio-RM.

- **Punção lombar:** doentes com suspeita de processo infeccioso ou inflamatório do SNC; não deve ser protelado o início de antibioterapia quando não é possível realizar punção lombar de forma imediata; realizar TC-CE antes para excluir lesões com risco de herniação.
- **EEG:** doentes com alteração da consciência inexplicável e suspeita de crises epiléticas.

SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDA

Quadro neurológico urgente caracterizado por⁶:

- Alteração aguda da cognição com flutuação da atenção e da vigília;
- O distúrbio representa claramente uma alteração do estado prévio e tem um curso flutuante;
- Envolvimento de outros domínios cognitivos (orientação, memória, linguagem, funções visuoespaciais e executivas);
- O quadro não é explicado por patologia neurodegenerativa e existe evidência clínica ou laboratorial que justifica o quadro clínico.

Dentro do quadro também estão presentes alterações comportamentais e psicomotoras com hipo/hiperatividade com ativação simpática e alteração do padrão sono-vigília; alterações psiquiátricas com alteração da lógica do pensamento, alucinações, delírios⁶.

FATORES RELACIONADOS COM O QUADRO CLÍNICO ACOMPANHANTE

Na maioria dos doentes avaliados em serviço de urgência, a síndrome confusional aguda surge nos seguintes contextos clínicos (Tabela 3).

FATORES PREDISPONETES PARA A SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDA

Os doentes com maior suscetibilidade para desenvolver síndrome confusional aguda têm um ou mais destes fatores predisponentes (Tabela 4).

Tabela 4. Fatores predisponentes para o desenvolvimento da síndrome confusional aguda⁷

Idade avançada	Elevado número de comorbidades	Alcoolismo	História de delírio
Demência	Debilidade física (<i>frailty</i>)	Desnutrição	Politerapia
Baixo nível educacional	Depressão	Uso de benzodiazepinas, opióides ou drogas	

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDA

Um dos principais diagnósticos diferenciais da síndrome confusional aguda são os quadros demenciais⁸. Na síndrome confusional aguda há a instalação rápida de um quadro neurológico com um curso clínico flutuante, incluindo flutuação da atenção. Os quadros demenciais evoluem de forma lenta e progressiva, com pouca flutuação no seu curso clínico e com manutenção da atenção até a uma fase tardia da doença (com exceção da demência de corpos de Lewy). A distinção entre estas duas entidades pode ser difícil quando há a sobreposição dos mesmos – doente demente com síndrome confusional aguda.

Existem ainda outras entidades a considerar no diagnóstico diferencial, nomeadamente lesões focais do SNC⁸:

- AVC isquémico/hemorragia intracraniana
 - Doentes com afasia de Wernicke poderão mimetizar uma síndrome confusional aguda;
 - AVC isquémico do território da artéria cerebral posterior poderá apresentar-se com um quadro de síndrome confusional aguda com agitação psicomotora;
 - Hematoma subdural;
- Meningite/encefalite/meningoencefalite
 - Infeciosa;
 - Autoimune/paraneoplásica;
- Crises epiléticas/estado de mal epilético não-convulsivo;
- Intoxicação/privação de álcool, benzodiazepinas ou outros tóxicos;
- Patologia psiquiátrica
 - Depressão psicótica;
 - Mania;
 - Esquizofrenia.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

A abordagem relativamente aos exames complementares de diagnóstico é, em tudo, muito semelhante à realizada para a abordagem da alteração aguda da consciência, destacando-se apenas a menor urgência na realização dos passos enumerados. A utilização de EEG e punção lombar aplicam-se em situações de exclusão de diagnóstico diferencial.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Deverá ser feita uma abordagem assente em duas vertentes⁷:

- **Abordagem não-farmacológica** (abordagem mais importante) com medidas que visam restaurar a normal homeostasia e aproximar o doente o mais possível da sua rotina habitual;

- **Abordagem farmacológica:** não existem medicamentos aprovados para a condição → utilização *off-label* de antipsicóticos⁸.
 - Haloperidol: 0.5 a 1 mg *per os* ou IM, bid
 - Risperidona: 0,5 mg *per os*, bid
 - Olanzapina: 1,25 mg a 2,5 mg *per os*, id
 - Quetiapina: 25 mg *per os*, bid

BIBLIOGRAFIA

1. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Claassen J. Plum and Posner's Diagnosis and Treatment of Stupor and Coma [Internet]. 5.a ed. Oxford University Press; 2019 [citado 6 de Junho de 2021]. Disponível em: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190208875.001.0001/med-9780190208875>
2. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient: Critical Care Medicine. 2006;34(1):31-41.
3. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in clinical neurology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011:657.
5. MARSHALL RS, MAYER SA, editores. 5 - Stupor and Coma. Em: On Call Neurology (Third Edition) [Internet]. W.B. Saunders; 2007:57-73. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416023753500128>
6. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013:947.
7. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):90.
8. Douglas VC, Josephson SA. Delirium. Continuum (Minneapolis, Minn). 2010;16(2 Dementia):120-34.

Alterações da linguagem

PEDRO LOPES DAS NEVES, MARTA CARVALHO

DEFINIÇÃO

Por linguagem entendemos um sistema de símbolos fonéticos ou gráficos, com um significado determinado (semântica) e organizados em frases segundo um conjunto de regras gramaticais (sintaxe), que, quando produzidos por um emissor e adquiridos por um recetor, permitem a transmissão de uma mensagem. Afasia corresponde a um distúrbio adquirido da compreensão ou produção da linguagem, não atribuível a um defeito da audição (surdez) ou a um defeito motor na fonação ou articulação do discurso (disartria).

FISIOPATOLOGIA

As alterações da linguagem são causadas por disfunção do córtex cerebral na região perissilvica do hemisfério dominante (hemisfério esquerdo em 95% dos dextros e 75% dos esquerditos). Classicamente, podemos classificar as afasias em dois tipos: a) afasias não-fluentes, com envolvimento da região frontoparietal dominante (anterior à fissura de Sylvius), caracterizadas por dificuldade na produção do discurso, agramatismo e preservação da compreensão; e b) afasias fluentes, quando a disfunção ocorre na região temporoparietal posterior dominante (posterior à fissura de Sylvius), predominando clinicamente um defeito na compreensão e havendo produção de um discurso pouco informativo, com parafasias semânticas e neologismos. A afasia de condução é atribuída à lesão do fascículo arqueado que liga as áreas de Broca (porção posterior do giro frontal inferior) e Wernicke (porção posterior do giro temporal superior), impedindo a repetição de palavras ou frases.

Vários mecanismos fisiopatológicos podem causar disfunção das áreas da linguagem:

- Vascular: doentes com instalação hiperaguda da afasia. Mecanismos vasculares possíveis: a) isquemia por oclusão arterial (por exemplo, tromboembolismo, cardioembolismo, mecanismo aterotrombótico), sendo a afasia geralmente acompanhada de disfunção cerebral das regiões vascularizadas pelo mesmo vaso (divisão superior da artéria cerebral média (ACM) esquerda → afasia não-fluente + hemiparesia e hemi-hipostesia direita + desvio oculocefálico esquerdo; divisão inferior da ACM direita → afasia fluente + defeito de campo direito, como hemianopsia ou quadrantanopsia direita); b) isquemia por baixo débito cerebral, devendo excluir-se estenose intracraniana ou estenose crítica da artéria carótida interna (causadora de disfunção em áreas barreira artéria cerebral anterior (ACA)/ACM → afasia transcortical + hemiparesia

direita predomínio proximal [*«man in a barrel»*]); c) hemorragia parenquimatosa com envolvimento cortical (deverão ser admitidas as seguintes causas: hipertensão arterial, angiopatia amiloide, malformação vascular, discrasia hemorrágica, trombose venosa ou hemorragia intratumoral); d) trombose seio venoso/veia cortical, frequentemente acompanhada de cefaleia ou crises epiléticas, devendo ser considerada especialmente nos doentes com estados pró-trombóticos (mulher grávida/pós-parto, alterações da coagulação, doente com cancro ou doença sistêmica inflamatória); e) hemorragia subaracnoideia com extensão à região opercular dominante, por exemplo por rutura de aneurisma da ramificação da ACM esquerda, e f) acidente isquémico transitório (AIT) em doentes com afasia transitória;

- Epilética: a afasia poderá ser ictal (por atividade epilética nas áreas da linguagem), ou pós-ictal («paresia de Todd da linguagem»). As crises epiléticas afásicas puras são raras, devendo o doente ter memória para o período ictal, e implicam exclusão de: a) crise epilética a condicionar apraxia bucofacial (defeito na programação motora dos movimentos da boca e face, traduzindo-se na incapacidade de realizar ações por imitação como «mandar um beijinho» ou «beber por uma palhinha»); b) crises epiléticas tónicas da língua (deverá ser excluída hipertonia ictal da língua), e c) crises epiléticas focais com alteração do estado de consciência (doente não recorda a dificuldade na produção da linguagem durante a crise);
- Migranosa: mais provável em doentes com antecedentes pessoais de enxaqueca. A aura afásica poderá ter uma duração entre 5 e 60 minutos, sendo que a cefaleia (que deverá ter características migranosas) deverá instalar-se na hora seguinte. A ausência de cefaleia não exclui esta etiologia («aura típica sem cefaleia»). É causada por disfunção cortical transitória pelo mecanismo de depressão cortical alastrante;
- Infeciosa: mais provável no doente febril, com meningismo, imunodeprimido, com infeção ativa (por exemplo, otite, mastoidite, endocardite) ou após cirurgia craniana. Devem considerar-se os abscessos ou a meningoencefalite;
- Traumática: se contexto clínico adequado;
- Neoplásica: doentes com agravamento progressivo do defeito de linguagem. Dividem-se em: a) lesões primárias do sistema nervoso central (SNC), sendo os gliomas os tumores mais frequentes nos adultos, e b) lesões metastáticas, mais frequentes em idade avançada, e em doentes com história de neoplasia sistêmica;
- Neurodegenerativa: nos doentes com afasia de instalação crónica e progressiva e sem envolvimento de outros domínios cognitivos, deverão considerar-se as afasias progressivas primárias (APP), nas suas três variantes: a) variante não-fluente/agramatical (equivalente à afasia de Broca), caracterizada por agramatismo e apraxia do discurso; b) variante semântica (equivalente à afasia de Wernicke), caracterizada por dificuldade na nomeação por confrontação e dificuldade na compreensão de palavras individuais, e c) variante logopénica, caracterizada por dificuldade na repetição de frases e na produção de palavras soltas durante o discurso espontâneo ou nomeação. Do ponto de vista neuropatológico, estas entidades são heterogêneas, documentando-se mais frequentemente a acumulação de proteína tau e TDP-43 nas variantes não-fluente e semântica e de patologia Alzheimer na variante logopénica.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica da afasia deverá incluir os seguintes elementos: a) fluência do discurso, avaliada pelo número de palavras produzidas por intervalo de tempo, presença

Tabela 1. Classificação clínica da afasia

Tipo afasia	Fluência	Compreensão	Nomeação	Repetição	Leitura	Escrita	Localização topográfica (hemisfério dominante)
Broca	↓	N	↓	↓	N/↓ ¹	↓	Área de Broca/região opercular frontoparietal
Transcortical motora	↓	N	N/↓	N	N > ↓ ¹	↓	Lobo frontal anterior e superior (poupa área de Broca)/área barreira ACA/ACM
Wernicke	N	↓	↓	↓	↓	N/↓	Área de Wernicke/região temporoparietal posterior
Transcortical sensitiva	N	↓	N > ↓	N	↓	N > ↓	Região temporoparietal posterior (poupa área de Wernicke)/área barreira ACM/ACP
Condução	N	N	↓	↓	N/↓ ¹	N < ↓	Região perissilvica posterior (envolvimento fascículo arqueado)
Anômica	N ²	N	↓	N	N	N	Variável
Transcortical mista	↓	↓	↓	N	↓	↓ ³	Região perissilvica extensa, mas poupa áreas de Broca, Wernicke e fascículo arqueado
Global	↓	↓	↓	↓	↓	↓	Região perissilvica extensa

Notas: ¹ compreensão da leitura está intacta; ² pausas anômicas e parafasias; ³ cópia de frases intacta.
 Abreviaturas: ↓: reduzido/alterado; N: normal/sem alterações; N/↓: sem alterações ou reduzido; n > ↓: sem alterações, por vezes reduzido/alterado; n < ↓: reduzido/alterado, por vezes normal.

de pausas anômicas (discurso interrompido por dificuldade na produção da palavra correta) e esforço demonstrado na produção do discurso; b) compreensão de ordens simples e a vários passos; c) nomeação de objetos, partes de objetos e partes do corpo, tipicamente comprometida, em maior ou menor extensão, em todos os doentes afásicos; d) repetição de palavras simples e frases; e) leitura de ordens simples e sua compreensão, e f) escrita espontânea e ditada.

Uma caracterização cuidada do defeito linguístico à cabeceira do doente e a avaliação dos defeitos neurológicos acompanhantes poderão permitir localizar topograficamente a região cerebral afetada (Tabela 1).

Na avaliação clínica do doente com alterações do discurso, importa ainda realçar que o discurso fluente e pouco informativo do doente com afasia de Wernicke pode, por vezes, ser erradamente interpretado como um *delirium*/síndrome confusional aguda. Esta síndrome caracteriza-se por um marcado defeito da atenção, um curso flutuante, alterações do comportamento (letargia ou hiperatividade) e acompanha-se, por vezes, de alterações da percepção com alucinações visuais. Nestes doentes, o discurso, apesar de apresentar um conteúdo incoerente e poder estar lentificado, disártrico e conter alguns erros de nomeação, está globalmente correto do ponto de vista sintático e semântico.

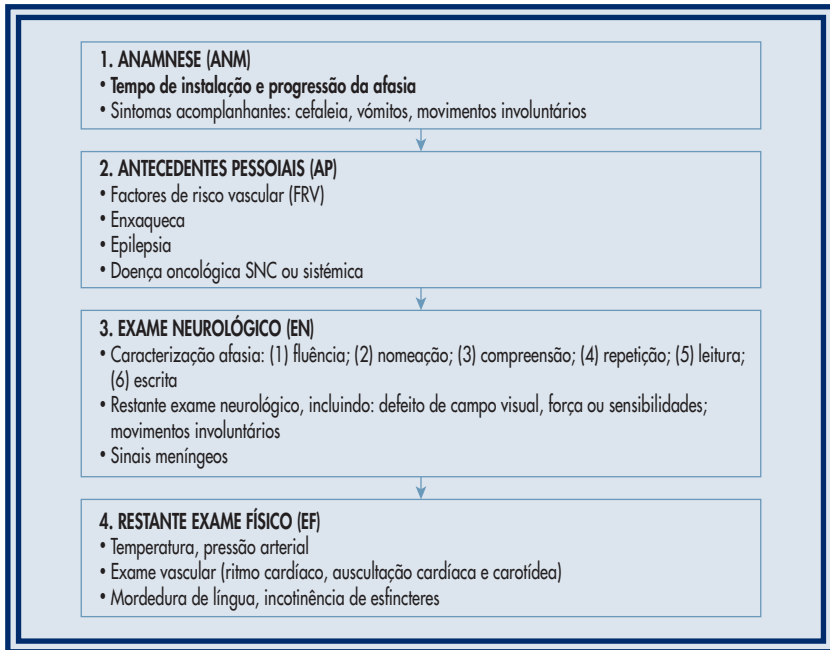


Figura 1. Investigação etiológica da afasia (*continua*).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A investigação etiológica deverá considerar o tempo de instalação do defeito neurológico, os sinais e sintomas neurológicos e sistêmicos acompanhantes, bem como os antecedentes pessoais do doente. A figura 1 apresenta um algoritmo de abordagem à afasia, com os exames complementares de diagnóstico que deverão ser ponderados perante cada hipótese diagnóstica.

TRATAMENTO

No tratamento da afasia podemos considerar duas dimensões: a) tratamento dirigido à causa e b) tratamento sintomático da afasia.

No tratamento dirigido à causa da afasia devemos considerar: a) fibrinolíticos ou trombectomia endovascular no tratamento agudo do acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, bem como antitrombóticos na sua prevenção secundária; b) anticoagulação terapêutica nos doentes com trombose venosa cerebral (a hemorragia secundária a trombose venosa não contraindica o tratamento); c) fármacos antiépiléticos na afasia causada por crises epiléticas; d) terapêutica profilática da enxaqueca nos doentes com aura afásica; e) antimicrobianos dirigidos ao agente infeccioso identificado no doente com meningoencefalite ou abscesso cerebral; f) tratamento oncológico no doente com afasia causada por neoplasia cerebral, e g) anticolinesterásicos ou memantina nos doentes com afasia de causa neurodegenerativa, sendo que o seu benefício não está provado nos doentes com neuropatologia causadora de degenerescência frontotemporal.

4. RESTANTE EXAME FÍSICO (EF)	6. ETIOLOGIA	7. INVESTIGAÇÃO
5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL		
A. HIPERAGUDA		
<ul style="list-style-type: none"> • AP: FRV + arritmia embolígena • EN: Sinais neurológicos focais • EF: fibrilhação auricular, sopro carotídeo 	→ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: TC-CE vs. RM-CE • Estudo angiográfico: ecodoppler vasos do pescoço, angio-TC vs. angio-RM • Estudo cardíaco: Holter 24 h, Ecocardiograma
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: Movimentos involuntários, incontinência de esfínteres, mordedura da língua • AP: epilepsia, lesão estrutural cortical • EN: movimentos involuntários 	→ Epilética (afasia ictal vs. pós-crítica)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: TC-CE, RM-CE • Eletroencefalograma
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: Movimentos involuntários 	→ Traumática	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: TC-CE, RM-CE
B. AGUDA/SUBAGUDA		
<ul style="list-style-type: none"> • AP: neoplasia SNC / sistêmica, crises • EN: sinais meníngeos, sinais focais • EF: febre, sopro cardíaco de novo 	→ Infeciosa	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: TC-CE, RM-CE • Punção lombar • Avaliação analítica
C. CRÔNICA PROGRESSIVA		
<ul style="list-style-type: none"> • AP: neoplasia SNC / sistêmica, crises • EN: sinais focais agravamento progressivo 	→ Neoplásia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: RM-CE • Punção lombar
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: queixas cognitivas, perda 	→ Neuro-degenerativa	<ul style="list-style-type: none"> • Estudo imagen: RM-CE, PET-FDG, PET marcador Aβ • Punção lombar: doseamento marcadores D. Alzheimer
D. TRANSITÓRIA		
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: Queixas neurológica transitórias 	→ Vascular (AIT)	→ • Ver investigação vascular
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: episódios paroxísticos estereotipados, perda de consciência, movimentos involuntários 	→ Epilética	→ • Ver investigação causa epilética
<ul style="list-style-type: none"> • ANM: Queixas neurológica transitórias 	→ Migranosa	→ • Estudo imagen: RM-CE

Figura 1. Investigação etiológica da afasia (continuação).

O tratamento sintomático da afasia passa por avaliação por terapeuta da fala e realização de sessões de reabilitação. O uso de agentes farmacológicos (por exemplo, memantina) e de estimulação magnética transcraniana em combinação com as sessões de terapia tem vindo a ser investigado.

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos doentes com afasia está definido de melhor modo para os doentes com afasia pós-AVC. Assim, alguns fatores parecem ser preditores de mau prognóstico, nomeadamente: a) a severidade da afasia na fase aguda; b) a idade avançada; c) a dimensão da lesão, e d) a inteligência pré-mórbida. Os doentes sob terapêutica de reabilitação melhoram cerca de 70% do seu máximo potencial de recuperação nos primeiros 90 dias pós-AVC.

BIBLIOGRAFIA

1. Husain M, Schott JM. Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia. 1.^a edição, Oxford University Press. 2016:123-33.
2. Jankovic J, Maziotta J, Pomeroy S. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8.^a edição, Elsevier. 2021: 133-48.
3. Schoenberg MR, Scott JG. The Little Black Book of Neuropsychology: A syndrome-based approach. 1.^a edição, Springer. 2011:159-78.
4. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 7.^a edição, Wolters Kluwer, 2017.
5. Caplan LR. Caplan's Stroke: a clinical approach. 5.^a edição, Cambridge University Press, 2016.

Cefaleias

JOANA FERREIRA PINTO, MARTA CARVALHO

INTRODUÇÃO

As cefaleias são um motivo frequente de recorrência ao serviço de urgência; nestas, as cefaleias não-traumáticas representam 2-4% e este capítulo será dirigido a esta patologia. É importante distinguir os doentes com condições subjacentes, cuja ausência de tratamento dirigido poderá acarretar consequências nefastas, daqueles com cefaleias primárias, para os quais o correto diagnóstico e otimização da terapêutica analgésica será essencial na orientação subsequente.

ASPETOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E INVESTIGAÇÃO

Identificar características de risco:

- **Início súbito (cefaleia explosiva):** cefaleia grave, persistente, que atinge a sua intensidade máxima num curto período de tempo (segundos a um minuto);
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: hemorragia subaracnoidea (HSA), síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (RCVS), disseção arterial, trombose venosa cerebral (TVC), apoplexia hipofisária, aneurisma cerebral não-rotto (cefaleia sentinela), quisto colóide do III ventrículo com hidrocefalia aguda, emergência hipertensiva e glaucoma de ângulo fechado;
 - Investigação: medir a pressão arterial; pesquisar sinais meníngeos; na investigação de HSA, deve ser solicitada TC-CE; se a TC-CE for normal, numa cefaleia explosiva com poucas horas de evolução, o estudo deve ser complementado com angio-TC para investigação de aneurisma cerebral ou malformação vascular; se a TC-CE for normal e a cefaleia explosiva já tiver ocorrido há muitas horas ou até dias, deve ser realizada punção lombar (para pesquisa de xantocromia); caso seja diagnosticada HSA, deve ser realizado estudo angiográfico (angio-TC e, posteriormente, angiografia clássica); o angio-TC e o eco-Doppler permitem a investigação de RCVS e disseção arterial; na suspeita de TVC deve ser realizado veno-TC e/ou RM-CE com veno-RM; do mesmo modo, a RM-CE permite identificar apoplexia hipofisária;
 - NOTA: após a exclusão definitiva destas condições secundárias e perante episódios repetidos e estereotipados, deve ser considerada como hipótese diagnóstica a cefaleia explosiva primária. A cefaleia em salvas pode apresentar uma evolução muito rápida, atingindo a intensidade máxima em poucos minutos; contudo, é transitória (duração entre 15 e 180 minutos) e é acompanhada por

- sinais autonômicos ipsilaterais (lacrimejo, miose, ptose, injeção conjuntival, rino-rreia);
- **Febre, infecção concomitante ou recente** (em particular no seios perinasais, ouvido médio e interno, faringe);
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: infecção do SNC (meningite, abscesso intracraniano), TVC.
 - Investigação: pesquisar sinais meníngeos; realizar estudo analítico que inclua hemograma e proteína C-reativa, hemoculturas, TC-CE (excluir contraindicações para a realização de punção lombar – é mandatório nos seguintes grupos de doentes: imunocomprometidos, doença ativa no SNC que cause efeito de massa, papiledema, crises epiléticas de novo, alteração do estado de consciência e défices neurológicos focais) e punção lombar com estudo citológico, bioquímico, microbiológico e painel de vírus. Para investigação de abscesso cerebral, a TC-CE deve ser complementada com administração de contraste. Na suspeita de TVC, como complicação de infecção recente ou concomitante, deve ser realizado veno-TC e/ou RM-CE com veno-RM.
 - **Crises epiléticas, alteração do estado de consciência ou outras alterações ao exame neurológico:** qualquer alteração do estado mental, da personalidade ou flutuação no nível de consciência sugere uma doença potencialmente grave; achados anormais ao exame neurológico são o melhor preditor de patologia intracraniana;
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis:
 - Défices neurológicos focais/crises epiléticas: AVC isquêmico ou hemorrágico, HSA, TVC, neoplasia, abscesso cerebral, disseção arterial;
 - Alterações no estado mental/crises epiléticas: HSA, infecção do SNC, efeitos de tóxicos ou alterações metabólicas, síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES);
 - Sinais meníngeos: meningite, HSA;
 - Papiledema: indica hipertensão intracraniana (HIC), que pode ser secundária a lesão estrutural ou idiopática.
 - Investigação: na suspeita de disseção arterial, pesquisar síndrome de Horner (ptose, miose e anidrose ipsilaterais à lesão carotídea); TC-CE para investigação de lesão vascular cerebral aguda, neoplasia e abscesso; pode ser complementado com angio-TC dos troncos supra-aórticos e vasos intracranianos (investigação de disseção arterial e aneurisma cerebral) ou administração de contraste (na suspeita de neoplasia ou abscesso); estudo analítico que inclua hemograma e proteína C-reativa; hemoculturas; punção lombar com medição da pressão de abertura (na suspeita de HIC idiopática), estudo citológico, bioquímico, microbiológico e painel de vírus, em doentes com probabilidade de infecção do SNC; na suspeita de PRES deve ser realizada RM-CE e o eco-Doppler pode também auxiliar ao diagnóstico.
 - **Cefaleia durante o esforço:** instalação rápida de cefaleia com o esforço (exercício físico, relações sexuais);
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: HSA, disseção arterial, RCVS, hemorragia intraparenquimatosa;
 - Investigação: deve ser realizada TC-CE para investigação de hemorragia; o estudo deve ser complementado com angio-TC dos troncos supra-aórticos e vasos intracranianos na suspeita de disseção arterial, aneurisma cerebral e RVCS; caso estes exames se revelem normais, deve ser realizada RM-CE com angio-RM;

- **NOTA:** após a exclusão definitiva destas condições secundárias, perante episódios repetidos e estereotipados e na presença de fatores desencadeantes bem reconhecidos, devem ser consideradas como hipóteses diagnósticas as cefaleias primárias cujo precipitante reside na atividade física extenuante. São disso exemplos: a cefaleia primária do exercício e a cefaleia primária associada à atividade sexual;
- **Idade superior a 50 anos:** doentes com idade superior a 50 anos, que apresentam cefaleia *de novo* ou com agravamento progressivo estão em risco elevado de terem uma causa subjacente para os seus sintomas;
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: arterite de células gigantes, neoplasia primária ou secundária.
 - Investigação: deve ser realizada TC-CE para investigação de lesão estrutural; explorar outros sinais e sintomas sugestivos de arterite de células gigantes (alterações visuais, claudicação da mandíbula, febre, anorexia, perda ponderal, artralguas, mialgias, endurecimento ou dor à palpação das artérias temporais superficiais); estudo analítico que inclua hemograma, proteína C-reativa e/ou velocidade de sedimentação;
 - **NOTA:** importa lembrar que a nevralgia do trigêmeo clássica é uma cefaleia primária cuja incidência aumenta com a idade, o que a torna prevalente no idoso. As suas características típicas (dor facial unilateral, localizada a uma das três divisões do nervo trigêmeo – raramente a primeira (5%) – recorrente em paroxismos de duração breve (de poucos segundos até dois minutos), de intensidade grave, tipo choque elétrico, fisgada, facada ou guinada, desencadeada por estímulos inócuos no lado afetado da face e não acompanhada por défice neurológico, devem ser reconhecidas de modo a instituir a terapêutica mais adequada (boa resposta à carbamazepina ou oxcarbazepina, por exemplo);
- **Alteração da acuidade visual:** ocasionalmente, doentes com doença oftalmológica significativa podem apresentar-se com cefaleias e, nesses casos, a cefaleia pode preceder a alteração visual e a dor ocular.
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: HIC (idiopática ou secundária), PRES, TVC, arterite de células gigantes, glaucoma agudo de ângulo fechado.
 - Investigação: fundoscopia; pesquisa de outros sinais e sintomas sugestivos de arterite de células gigantes (alterações visuais, claudicação da mandíbula, febre, anorexia/perda ponderal, artralguas, mialgias, endurecimento ou dor à palpação das artérias temporais superficiais); deve ser realizada TC-CE para investigação de lesão estrutural; estudo analítico que inclua hemograma, proteína C-reativa e/ou velocidade de sedimentação; medição da pressão intraocular; punção lombar com medição da pressão de abertura na suspeita de HIC idiopática; RM-CE para doentes com suspeita de PRES.
- **Gravidez e puerpério:** apesar das cefaleias primárias permanecerem as causas mais comuns de cefaleia neste grupo, outros diagnósticos relacionados com a gravidez devem ser considerados.
 - Hipóteses diagnósticas mais prováveis: pré-eclâmpsia/eclâmpsia, PRES, TVC, RVCS, apoplexia hipofisária, síndrome de hipotensão do LCR (espontânea ou após punção dural iatrogénica accidental);
 - Investigação: pré-eclâmpsia e eclâmpsia devem ser consideradas como causa de cefaleias em todas as grávidas com mais de 20 semanas de gestação e até algumas semanas após o parto; todas as grávidas devem ter vigilância regular da

Tabela 1. Diagnósticos a não falhar no doente com cefaleia aguda ou súbita no serviço de urgência

Diagnóstico	História	Achados clínicos
HSA	Cefaleia de início súbito, intensidade grave desde o início; dor cervical grave, perda de consciência	Náuseas/vómitos, sinais meníngeos, défices neurológicos focais, coma
RCVS	Cefaleia de início súbito, de curta duração, que recorre ao longo de dias ou semanas; pode ter desencadeantes (tosse, exercício, fatores emocionais)	Défices neurológicos (caso se desenvolva edema ou lesão vascular isquémica)
Disseção arterial cervical	Traumatismo cefálico ou cervical recente, dor cervical proeminente, acúfeno	Síndrome de Horner, neuropatias cranianas, nistagmo, défices neurológicos focais transitórios ou permanentes
Encefalopatia hipertensiva/PRES	Crises epiléticas, alterações visuais, cefaleia com início insidioso, náuseas/vómitos	Hipertensão arterial grave, papiledema, hemorragias retinianas, encefalopatia
Meningite/encefalite	Febre, dor ou rigidez cervical, confusão, deterioração do estado de consciência	Febre, sinais meníngeos, alteração do estado mental, crises epiléticas, défices neurológicos, petéquias, púrpura
Abscesso cerebral	História de infeção recente, rigidez cervical, febre	Febre, papiledema, défices neurológicos focais, deterioração do estado de consciência
Neoplasia cerebral	História de neoplasia, cefaleia exacerbada por manobras que aumentam a pressão intracraniana (tosse, manobras de Valsalva), náuseas/vómitos	Papiledema, défices neurológicos focais, alteração do estado mental, crises epiléticas
Hemorragia intraparenquimatosa	Cefaleia de início súbito, fármacos hipocoagulantes, hipertensão arterial	Défices neurológicos focais, deterioração do estado de consciência, náuseas/vómitos
Quisto colóide do III ventrículo com hidrocefalia aguda	Cefaleia posicional que resolve com o decúbito, confusão, sintomas intermitentes	Alteração do estado mental
HIC idiopática	Sexo feminino, excesso de peso, alterações visuais intermitentes (diminuição da acuidade visual, flashes, diplopia), acúfeno	Papiledema, paresia do VI nervo craniano uni ou bilateral, défice de campo visual, diminuição da acuidade visual
Síndrome de hipotensão do LCR	Cefaleia grave com o ortostatismo (frequentemente dentro de 15 minutos) que resolve com o decúbito a 0°, exacerbada por manobras de Valsalva, acúfeno, dor cervical, náuseas/vómitos	Exame neurológico normal
Arterite de células gigantes	Idade superior a 50 anos, início súbito de alterações visuais (perda visual monocular transitória), claudicação da mandíbula, febre	Artérias temporais superficiais palpáveis, endurecidas, nodulares, febre, perda ponderal, elevação da proteína C-reativa e velocidade de sedimentação
Glaucoma agudo de ângulo fechado	Dor ocular, olho vermelho ou lacrimejante, diminuição da acuidade visual, náuseas/vómitos	Injeção conjuntival, córnea edemaciada, pupilas médias, fixas, globo ocular firme, pressão intraocular elevada (> 30 mmHg)

pressão arterial e proteinúria; a história clínica detalhada, sobretudo no que respeita às características ortostáticas da dor, permite o diagnóstico de cefaleia por hipotensão do LCR; na suspeita de PRES, TVC, RVCS e apoplexia hipofisária deve ser realizada RM-CE; na RM-CE também podem ser evidentes sinais sugestivos de síndrome de hipotensão do LCR (diminuição das dimensões do sistema ventricular, engorgitamento dos seios venosos, hipófise globosa, higromas, hematomas subdurais);

- **Fármacos/drogas:** doentes medicados com anticoagulantes têm risco aumentado de hemorragia, incluindo em localização intracraniana; contraceptivos orais são fator de risco para tromboembolismo venoso, incluindo TVC; as cefaleias podem ser secundárias ao uso de fármacos vasodilatadores; doentes com cefaleias primárias podem desenvolver secundariamente cefaleia por uso excessivo de medicação analgésica; cocaína, metanfetaminas e outras drogas simpaticomiméticas aumentam o risco de hemorragia intracraniana e também são causa de RCVS; nos utilizadores de drogas injetáveis deve sempre colocar-se a hipótese de abscesso cerebral, mesmo na ausência de febre;
- **Antecedentes relevantes:** doentes com história de neoplasia estão em risco de desenvolver metastização intracraniana (lesões secundárias, carcinomatose meníngea); a doença renal poliquística e as doenças do tecido conjuntivo podem associar-se a aneurismas cerebrais, com risco subsequente de HSA; a doença hepática ou outras causas de coagulopatia aumentam o risco de hemorragia intracraniana; os estados de hipercoagulabilidade predispõem a AVC isquémico ou TVC; doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou outras formas de imunossupressão estão em risco significativo de terem doença intracraniana (toxoplasmose, criptococose, meningite, abscesso cerebral, tumor, AVC) e, por isso, devemos ter um baixo limiar para realizar investigação complementar abrangente nestes doentes.

BIBLIOGRAFIA

- Cutrer FM, Wippold FJ, Edlow JA. Evaluation of the adult with nontraumatic headache in the emergency department. *UpToDate*. 2021;1-36.
- Guryildirim M, Kontzialis M, Ozen M, Koçak M. Acute headache in the emergency setting. *Radiographic*. 2019;39:1739-59.
- Filler L, Akhter M, Nimlos P. Evaluation and management of the emergency department headache. *Semin Neurol*. 2019;39:20-6.
- Munoz-Ceron J, Marin-Careaga V, Peña L, Mutis J, Ortiz G. Headache at the emergency room: etiologies, diagnostic usefulness of the ICHD-3 criteria, red and green flags. *PLoS ONE*. 2019;14(1): e028728.

Vertigem

ANDRÉ JORGE, MARTA CARVALHO

ABORDAGEM DA VERTIGEM NO SU

1.º É mesmo vertigem? Os doentes com patologia vestibular frequentemente não se queixam de vertigem mas, sim, de desequilíbrio ou queixas mais vagas que erradamente podem fazer pensar em causa cardiovascular. A ausência de vertigem não deve justificar a não realização de exame vestibular completo, na mínima suspeita de patologia vestibular. Causas comuns de «tonturas» não associadas a patologia vestibular:

- Hipotensão ortostática (episódios que surgem consistentemente após o levantar);
- Outras causas neurológicas (por exemplo, neuropatia sensitiva, apraxia da marcha).

2.º A vertigem é espontânea/persistente ou desencadeada pela posição? Pode ajudar a sugerir a etiologia (isto é, nevríte vestibular ou AVC vs. vertigem paroxística posicional benigna [VPPB]), mas em todos os doentes é essencial um exame vestibular sistematizado.

3.º Episódio inaugural ou recorrente? Episódios recorrentes (por exemplo, mensais) estão quase sempre relacionados com enxaqueca vestibular e VPPB, e não com AVC ou nevríte vestibular.

4.º Há sintomas/sinais associados? Averiguar sempre a presença de defeito de campo visual, diplopia, parestesias e/ou fraqueza facial, perda auditiva *de novo*, disartria, ataxia apendicular ou axial e defeito focal motor e/ou sensitivo – é essencial a realização do exame neurológico.

5.º Exame vestibular¹:

- Pesquisa de nistagmo espontâneo: pedir ao doente para fixar um alvo e observar atentamente se existe nistagmo e qual a sua direção (isto é, direito, esquerdo, *upbeat*, *downbeat* ou torsional);
- Pesquisa de nistagmo excêntrico: avaliar a presença de nistagmo nas posições excêntricas direita, esquerda, superior e inferior; a presença simultânea de nistagmo espontâneo na linha média, de nistagmo direito intenso no olhar excêntrico direito e nistagmo esquerdo intenso no olhar excêntrico esquerdo (ou seja, nistagmo multidirecional) sugere fortemente etiologia central;
- Pesquisa de estrabismo vertical de origem central/*skew*: pedir ao doente para fixar um ponto ao longe e tapar os olhos alternadamente (*alternate cover test*) para avaliar desalinhamento vertical;
- Avaliação do impulso céfalico/ *head impulse test* (HIT): enquanto o doente fixa um alvo, realizamos um movimento curto e rápido de rotação horizontal da cabeça de modo a ver se surge uma sacada corretora que reposiciona os olhos na linha de fixação;

APÓS A ABORDAGEM INICIAL, DEVEMOS TENTAR ENQUADRAR O DOENTE NUM DOS SEGUINTE ALGORITMOS^{4,5}

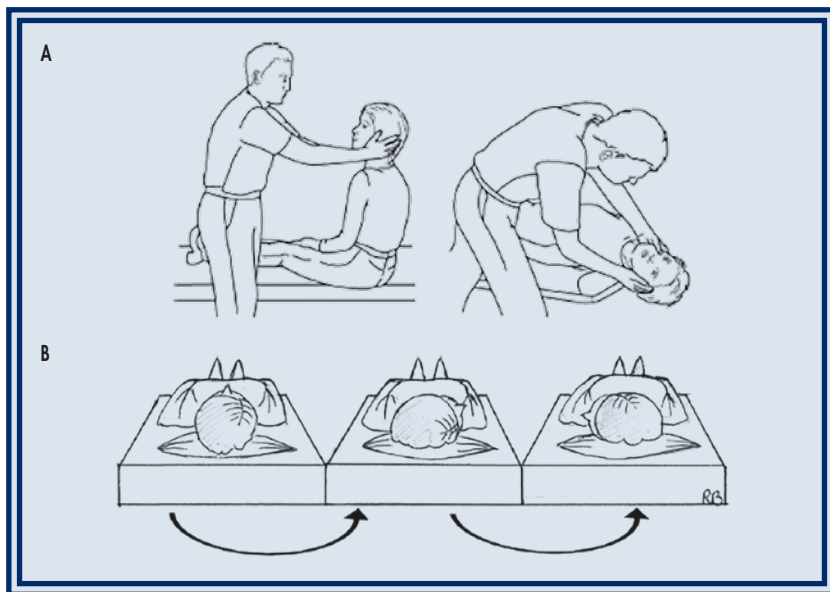


Figura 1. A: Manobra de Dix/Hallpike esquerda (deitar o doente com a cabeça em extensão e 45° rodada para a esquerda, enquanto observamos a presença de nistagmo evocado pela posição). Repetir para o lado contralateral; **B:** Manobra de Pagnini-McClure (com o doente deitado com elevação da cabeceira ~30°, rodar a cabeça para a direita [McClure direito] e observar a presença de nistagmo. Repetir para o lado esquerdo [McClure esquerdo]).

- Após a realização de todos estes passos e na ausência de alterações relevantes, principalmente se história sugestiva de vertigem posicional, devem ser realizadas manobras posicionais, incluindo a manobra de Dix-Hallpike² e a manobra de Pagnini-McClure³, para avaliação de nistagmo posicional, e se o mesmo está de acordo com o esperado fenôtipo para o diagnóstico das diferentes variantes de VPPB.

BIBLIOGRAFIA

1. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: Three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40:3504-10.
2. Manji H, Connolly S, Kitchen N, Lambert C, Mehta A. *Oxford handbook of neurology*. Oxford University Press; 2014.
3. Eggers SDZ, Zee DS. *Vertigo and imbalance: clinical neurophysiology of the vestibular system*. Elsevier; 2009.
4. *Classificação Internacional de Cefaleias, 3.a edição - 2018*. Sinapse. 2018;S2, V18.
5. Parreira E, Fontes-Ribeiro C, Gens H, Palavra F, Marques IB, Carrilho I, et al. *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias - 2021*. Sinapse. 2021;21, S1.

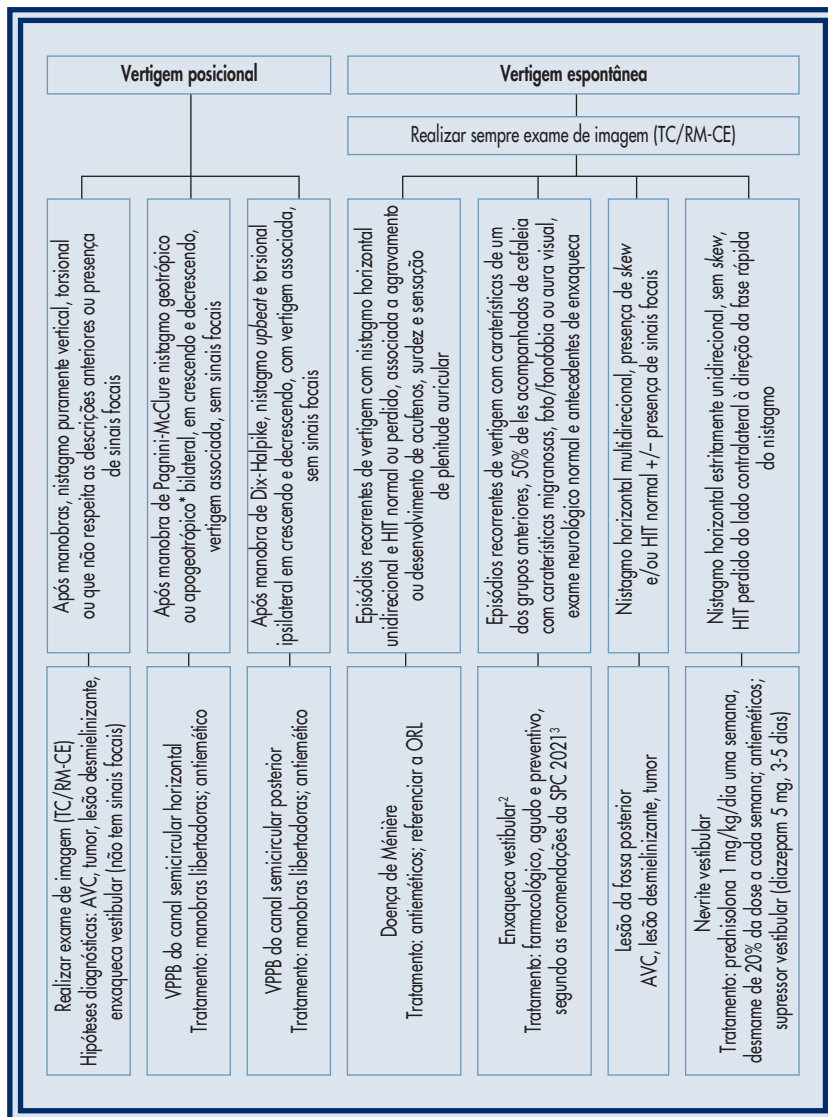


Figura 2. Diagnóstico diferencial de vertigem em contexto de urgência. *Skew*: estrabismo vertical de origem central; HIT: teste do impulso cefálico; SPC: Sociedade Portuguesa de Cefaleias; ORL: otorrinolaringologia.

*Nistagma geotrópico na manobra de Pagnini-McClure diz respeito a nistagma com direção para o solo, ou seja, nistagma para a direita no McClure direito e nistagma para a esquerda no McClure esquerdo. Em oposição, o nistagma apogeotrópico é um nistagma com direção para o teto, ou seja, nistagma esquerdo no McClure direito e nistagma direito no McClure esquerdo.

Alterações da visão

ANDRÉ JORGE, MARTA CARVALHO

INTRODUÇÃO

As perturbações da visão no Serviço de Urgência são um grupo heterogéneo de patologias tanto neurológicas como oftalmológicas. Segue-se uma abordagem sistematizada essencial por um neurologista geral, seguido do diagnóstico diferencial, com base na queixa de apresentação.

ASPETOS CLÍNICOS: AVALIAÇÃO DAS VIAS VISUAIS AFERENTE E EFERENTE¹⁻³

- Avaliação de acuidade visual (AV) monocular, ao longe (por exemplo, escala de Snellen) ou ao perto (por exemplo, escala de Rosenbaum), com auxílio adicional de buraco estenopeico;
- Avaliação de cor monocular, usando cartões de Ishihara ou equivalentes (por exemplo, no telemóvel);
- Avaliação monocular de campos visuais, preferencialmente por confrontação (por exemplo, contar dedos);
- Avaliação de reatividade pupilar (avaliar reflexo fotomotor direto e consensual, presença de defeito pupilar relativo aferente [DPRA], presença de anisocoria e a variação da mesma na luz e no escuro);
- Avaliação ocular externa (simetria palpebral, existência de proptose e alterações conjuntivais);
- Avaliação de oculomotricidade (posição primária + oito posições excêntricas, versões e ducções, avaliar limitações e assimetrias; realizar *cover-uncover* e *alternate-cover*, principalmente se queixa de diplopia, para excluir pequenas forias/tropias, não-objetiváveis de outra forma);
- Avaliação do fundo ocular, com oftalmoscopia direta (avaliar disco óptico na pesquisa de edema, atrofia, hemorragias ou outras alterações, avaliar mácula e retina adjacente).

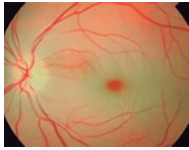
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO

Em contexto de SU devemos ter em mente: causas cujo tratamento urgente pode ter um impacto significativo no prognóstico visual.

1. Visão turva/perda de visão. É importante saber como aconteceu: súbito ou progressivo, mono ou binocular, defeito parcial ou completo do campo visual, transitório

ou persistente, sintomas/sinais acompanhantes (por exemplo, oculodinia, cefaleia, diplopia, fraqueza, parestesias, proptose, ptose, claudicação mandibular, poliartralgias *de novo*).

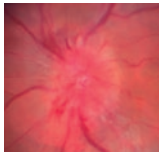
– Oclusão de ramo ou artéria central da retina



- Perda de visão súbita monocular, parcial ou total, indolor e sem outros sintomas associados;
- Perda AV, cor, defeito altitudinal, segmentar ou total, fundoscopia: isquemia retiniana com edema das camadas da retina (aspeto esbranquiçado) com presença de *cherry/red spot*;

- Mais frequente em doente com fatores de risco vascular, mas não necessários;
- Frequentemente associada a causa embólica (ateroembólica ou cardioembólica), pelo que implica uma avaliação vascular e cardíaca;
- Investigação: análises com hemograma, PCR e/ou VS, TC-CE, avaliação de vasos pescoço (eco-Doppler carotídeo-vertebral e/ou angio-TC vasos supra-aórticos), ECG-Holter 24 horas e ecocardiograma;
- Terapêutica: iniciar AAS e otimização do controlo dos fatores de risco vascular, até completar estudo complementar e agir de acordo com o encontrado.

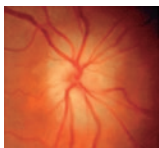
– Neuropatia óptica isquémica anterior (NOIA)⁴



- Não-arterítica
- Idoso com fatores de risco vascular (favorecem o diagnóstico, mas a sua ausência não o exclui porque existem outros fatores de risco [por exemplo, drusas do disco óptico]) com perda visual monocular, por vezes altitudinal (superior ou inferior), indolor, sobretudo de manhã ao acordar

- Perda da AV e cor, DPRA, fundoscopia: edema do disco com hemorragias peripapilares; olho contralateral tem escavação do disco óptico pequena (< 0,2 mm, *cup at risk*);
- Investigação: estudo vascular, análises com hemograma, PCR e/ou VS, TC-CE e órbitas (exclusão de compressão aguda); ponderar punção lombar se doente imunodeprimido ou história sugestiva de causa infecciosa (por exemplo, febre, queixas sistémicas), eco-Doppler carotídeo-vertebral e das artérias temporais superficiais e axilares;
- Terapêutica: iniciar AAS, otimização do controlo dos fatores de risco vascular; pode tentar-se ciclo curto de corticosteróide.

– Arterítica



- Quadro semelhante ao anterior, devendo esta hipótese ser colocada se idade > 50 anos, queixas sistémicas (perda ponderal, febre, polimialgia reumática), claudicação mandibular, cefaleias *de novo*;
- Perda da AV e cor, DPRA, fundoscopia: presença de edema pálido favorece esta hipótese

- Investigação: análises (hemograma, VS e PCR), eco-Doppler carotídeo-vertebral e das artérias temporais superficiais e axilares e biópsia de artéria temporal superficial (consoante a experiência de cada centro);
- Terapêutica: se suspeita forte, é emergente o início de corticoterapia (metilprednisolona 500-1000 mg/dia durante três dias, seguida de prednisolona 1 mg/kg/dia [máx. 60 mg/dia]), de modo a evitar outros eventos isquémicos (não esperar pela biópsia!).

- Neuropatia óptica inflamatória, isto é, nevríte óptica (NO)⁵
 - Perda visual (ceco-central) e discromatopsia, ao longo de horas/dias, com oculodinia;
 - Perda da AV e cor, DPRA; fundoscopia: 2/3 normal, 1/3 edema ligeiro do disco óptico, sem hemorragias;
 - Investigação: RM-CE e pesquisa de anticorpos anti-AQ4 e anti-MOG (sobretudo se perda AV grave, hemorragias peripapilares, defeito altitudinal);
 - Terapêutica: se causa infecciosa pouco provável ou excluída, metilprednisolona 1 g 3-5 dias.
- *Mimickers* de neuropatia óptica
 - Neuroretinite e outras retinopatias (se estrela macular, edema macular, hemorragias retinianas dispersas);
 - Glaucoma agudo (olho vermelho, tenso, opacidade corneana → urgente enviar a Oftalmologia).
- Outras lesões da via óptica
 - Lesão compressiva do nervo óptico (por exemplo, apoplexia pituitária, meningioma);
 - Patologia infecciosa com envolvimento do nervo óptico (imunodeprimido, queixas sistêmicas);
 - Lesões retroquiasmáticas (defeitos hemi ou quadrantanópticos).

2. Perda de visão transitória. Abordada à parte pelos seus diagnósticos diferenciais particulares.

- Isquemia monocular transitória (amaurose fugaz)
 - Perda visual monocular indolor, duração de minutos/horas, «cortina preta em frente ao olho»;
 - Patologia carotídea, patologia cardioembólica ou arterite de células gigantes;
 - Exame visual aferente e eferente habitualmente normal;
 - Investigação: análises, ECG, Holter, ecocardiograma e estudo dos vasos do pescoço;
 - Terapêutica: dependente dos achados.
- Aura de enxaqueca
 - Perda de visão binocular (menos frequentemente monocular), com escotoma cintilante/espectro de fortificação e/ou móvel no campo visual;
 - Duração máxima de 1 hora, habitualmente seguida de cefaleia com características migranasas.
- Hipertensão intracraniana (HIC)⁶



- Perda transitória visual binocular (obscurações transitórias visuais);
 - Acompanhada de cefaleia que agrava com o decúbito, acufenos pulsáteis, diplopia (paresia VI nervo craniano);
 - Fundoscopia: edema bilateral do disco óptico (papiledema)
 - Investigação: TC-CE e veno-TC (exclusão de trombose venosa cerebral); se normal: realizar punção lombar com manometria (exclusão de HIC idiopática [+ se mulher jovem com excesso ponderal]);
 - Terapêutica: dependente dos achados; se HIC idiopática: inibidores da anidrase carbónica, por exemplo, acetazolamida 500 mg 2x/dia, com aumento de 250 mg/semana consoante a necessidade e a tolerância do doente até 4 g/dia, associados a incentivo à perda de peso se excesso ponderal (a abordagem poderá ser ajustada mediante a gravidade do quadro inicial);
- Isquemia do topo da artéria basilar (pode dar perda de visão transitória/cegueira cortical)

3. Diplopia⁷

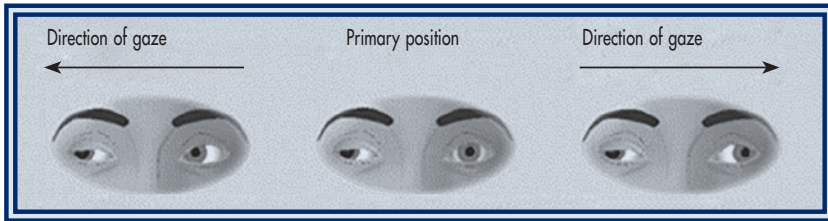


Figura 1. Exemplo de uma paresia do III nervo craniano direito.

- Paresia do III nervo craniano
 - Diplopia binocular horizontal/oblíqua;
 - Em posição primária, olho desviado para fora e para baixo; combinação variável de estrabismo divergente e vertical (limitação da adução, supradução e/ou infra-dução), ptose palpebral e midríase;
 - Investigação: análises (incluindo VS), TC-CE; se envolvimento pupilar: angio-TC cerebral (exclusão de aneurisma da artéria comunicante posterior);
 - Terapêutica: se assumida causa microvascular, iniciar AAS; oclusão ocular não alternante (se diplopia incomodativa para o doente); reavaliar em três meses.

- Paresia IV nervo craniano

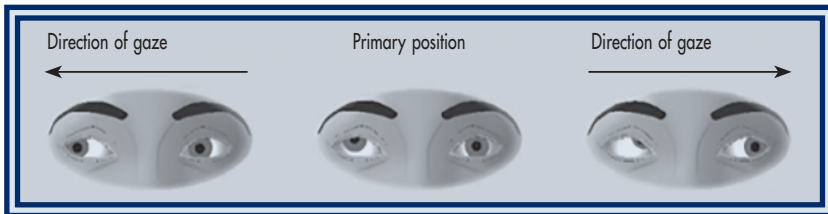
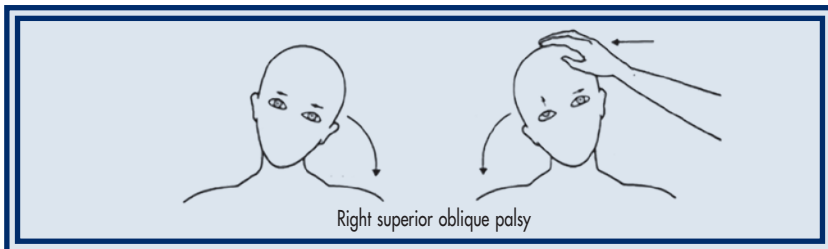


Figura 2. Exemplo de uma paresia do IV nervo craniano direito.



- Diplopia binocular vertical/oblíqua, sobretudo na infraversão (dificuldade a descer escadas/ler);
- Estrabismo vertical que aumenta para baixo e contralateralmente à paresia; pode haver *tilt* céfalico para o lado contralateral; realizar teste de Bielschowsky;

- Investigação: análises (incluindo VS) e TC-CE;
- Terapêutica: semelhante à da paresia do III nervo craniano.

– Paresia VI nervo craniano

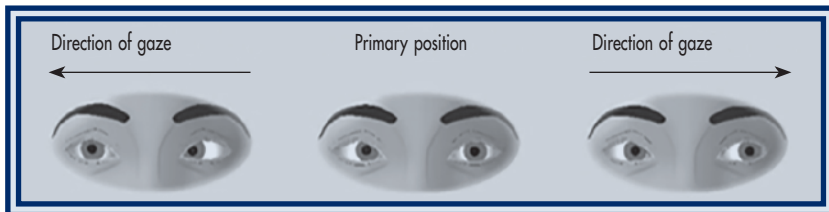


Figura 3. Exemplo de uma paresia do VI nervo craniano direito.

- Diplopia binocular horizontal, sobretudo ao longe;
- Estrabismo convergente que aumenta para o lado afetado (limitação exclusiva da abdução);
- Investigação: análises (incluindo VS) e TC-CE;
- Terapêutica: semelhante à da paresia do III e IV nervos cranianos.

– Oftalmoplegia internuclear

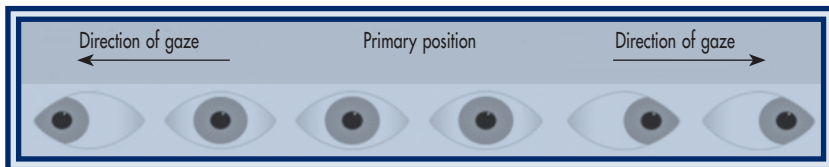


Figura 4. Exemplo de uma oftalmoplegia internuclear esquerda.

- Diplopia binocular horizontal;
- Estrabismo divergente que aumenta para o lado contralateral; além da limitação da adução com nistagmo abductor do olho são, pode haver nistagmo rotatório e estrabismo vertical;
- Investigação: TC-CE; se normal, RM-CE (exclusão de lesão isquêmica, desmielinizante ou outra); considerar punção lombar;
- Terapêutica: dependente da causa.

– Outras causas de diplopia aguda

- Miastenia *gravis* ocular: diplopia binocular flutuante, mais vespertina; sinais de fadigabilidade palpebral; pode ou não assemelhar-se a paresia de um ou vários nervos cranianos; pode haver uma evolução para uma forma generalizada;
- Fistula carotídeo-cavernosa: padrão de diplopia binocular com paresia de um ou vários nervos cranianos, proptose, quemose, oculodinia/cefaleia, acufeno pulsátil; fundoscopia com engorgitamento venoso;
- Doença tiroideia do olho: padrão de diplopia binocular que pode ser semelhante a lesão de nervos cranianos, proptose, sem dor e sem quemose ou engorgitamento venoso;

- Diplopia monocular: causa oftalmológica (por exemplo, alteração conjuntival, descolamento retiniano, deslocação de lente, queratocone).

4. Problemas pupilares/anisocoria⁸

- Midríase monocular (anisocoria maior na luz)
 - Paresia do III nervo craniano: (ver acima) habitualmente acompanhada de fraqueza de músculos inervados pelo III nervo, no entanto, em causas compressivas iniciais pode acontecer isoladamente;
 - Pupila tónica de Adie (lesão do gânglio ciliar): pupila com contração lenta, pode haver hipocinesia sectorial ou movimentos vermiformes pupilares. Melhor contração pupilar à convergência que à luz. Sem disfunção oculomotora. Contração isolada da pupila midriática 45 minutos após aplicação de pilocarpina a 0,125%, em ambos os olhos, confirma o diagnóstico.
 - Iatrogénica: contacto inadvertido com gotas de fenilefrina ou tropicamida, nebulizações de ipratrópio ou escopolamina (comum em profissionais de saúde/químicos/farmacêuticos).
- Miose monocular (anisocoria maior no escuro)
 - Síndrome de Horner: miose, ptose ligeira, com anidrose (localiza pré-bifurcação carotídea, neurónio de 1.^a-2.^a ordens) ou sem anidrose (localiza pós-bifurcação carotídea, neurónio de 3.^a ordem). Presença de *dilation lag* (após remoção de luz há um atraso na dilatação da pupila afetada) e dilatação isolada da pupila miótica após apraclonidina 0,5% confirma o diagnóstico. Causas de 1.^a/2.^a ordem: síndrome de Wallenberg ou lesão medular ipsilateral acima de T1/lesão ápex pulmonar. Causas de 3.^a ordem: disseção carotídea;
 - Pupila tónica de Adie em fase crónica;
 - Iatrogénica: contacto inadvertido ocular com morfina e outros opióides ou pilocarpina.
- Pupilas pequenas bilaterais: no doente agudo com alteração de estado de consciência: lesões diencefálicas ou medicação sedativa (opióides). Outras causas: síndrome de Horner bilateral, pupilas de Argyll-Robertson, pupilas tónicas crónicas bilaterais. (*pinpoint pupils* → hemorragia pontina);
- Pupilas grande bilaterais: no doente agudo com alteração de estado de consciência: intoxicação por cocaína ou anfetaminas, AVC mesencefálico posterior (núcleo de Edinger-Westphal). Outras causas: patologia da junção neuromuscular (síndrome de Miller-Fisher ou botulismo), lesão do III nervo bilateral, pupilas tónicas de Adie (10% bilateral), cegueira bilateral.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu GT, Volpe NJ, Galetta S. Liu, Volpe, and Galetta's neuro-ophthalmology: diagnosis and management. 2019:684.
2. Miller NR, Walsh FB, Hoyt WF. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2005:487.
3. Pane A, Miller NR, Burdon MA. The neuro-ophthalmology survival guide. 2017;368.
4. Morrow M. Ischemic Optic Neuropathy. Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25:1215-35.
5. Bennett J. Optic Neuritis. Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25:1236-264.
6. Thurtell M. Idiopathic Intracranial Hypertension. Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25:1289-309.
7. Glisson CC. Approach to Diplopia. Contin Lifelong Learn Neurol. 2019;25:1362-75.
8. MA B. The Pupil. Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25:1194-214.

Paresia facial

OCTÁVIA COSTA, MARTA CARVALHO

DEFINIÇÃO

A paresia facial pode envolver tanto o andar superior como o inferior da face, dificultando a mímica facial. A forma mais comum é a paralisia de Bell (60 a 75% dos casos).

ASPETOS CLÍNICOS

À exceção dos movimentos da mandíbula e da elevação da pálpebra, o nervo facial (VII nervo craniano) é responsável por todos os outros movimentos da face. Este nervo tem também fibras sensitivas, que são responsáveis pela percepção do sabor das papilas gustativas da língua, através do nervo da corda do tímpano.

O córtex somatomotor, localizado no giro pré-central, dá origem às fibras motoras do trato corticobulbar que descem sucessivamente através da coroa radiata, cápsula interna, mesencéfalo até ao núcleo do nervo facial na protuberância. No núcleo do nervo facial, as fibras do primeiro neurónio fazem sinapse com o segundo neurónio motor que dá origem ao nervo facial. A porção superior do núcleo facial, responsável pela inervação dos músculos do andar superior da face, recebe informação cortical de ambos os hemisférios cerebrais, enquanto a porção inferior, que inerva os músculos do andar inferior da face, recebe apenas informação cortical contralateral (Figura 1). Uma paresia facial periférica (segundo neurónio) enfraquece toda a hemiface ipsilateral (Figura 1. A), incluindo os músculos frontal e orbicular do olho. Na paresia facial central (primeiro neurónio) não há atingimento do músculo frontal, podendo haver fraqueza do músculo orbicular do olho em alguns casos (Figura 1. B). No entanto, ressalva-se a ideia de que uma lesão na protuberância (primeiro neurónio) poderá mimetizar uma paresia facial periférica (segundo neurónio).

História

A informação mais importante é a relativa à forma de instalação: aguda sugere causa vascular ou vírica (se não-traumática); subaguda é frequentemente idiopática (paralisia de Bell); gradual e progressiva deve fazer suspeitar de neoplasia. Também é importante distinguir entre défice unilateral ou bilateral; averiguar se há antecedente de episódio prévio semelhante, surdez ipsilateral, otalgia ou dor facial associada ou traumatismo temporal.

Exame neurológico

Apreciar a simetria da face – avaliar as pregas nasolabiais e as rugas da testa; observar os movimentos espontâneos como o sorriso e o pestanejo. Pedir ao doente para

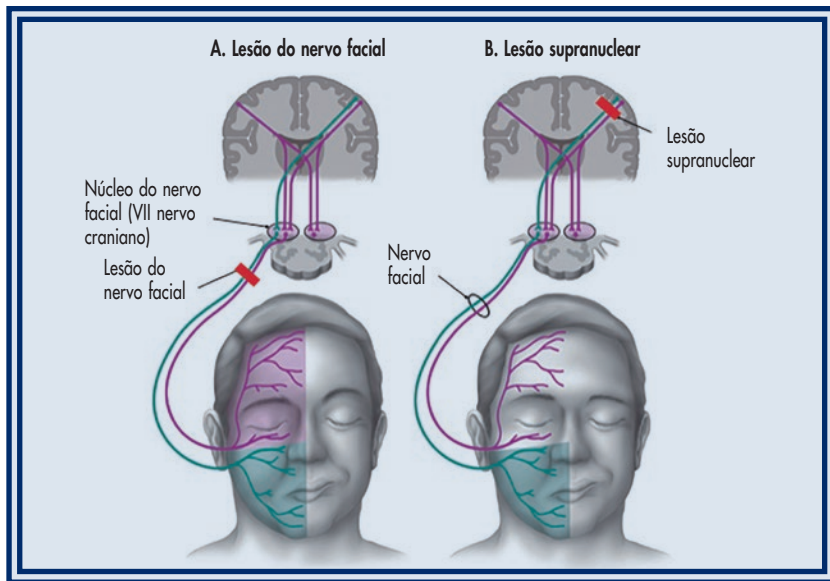


Figura 1. Representação anatômica e clínica da lesão do nervo facial (A) e da lesão supranuclear (B) (adaptado de Tiemstra JD, Khatkhate N. *Am Fam Physician.* 2007; 76(7):997-1002).

mostrar os dentes/sorrir; assoviar; fechar os olhos com força (e pedir para não os deixar abrir quando forçamos com os nossos dedos); olhar para o teto; enrugar o pescoço. Avaliar restante exame neurológico – procurando outros sinais neurológicos focais que ajudem a localizar topografia da lesão.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É fundamental distinguir paresia facial central de periférica. Nos casos de suspeita de causa central (vascular, tumoral, infecciosa) é essencial a realização de exame de imagem. O diagnóstico diferencial da paresia periférica é muito extenso, devendo ser consideradas algumas entidades:

- Paralisia de Bell: instalação espontânea ao longo de 48-72 horas, restante exame neurológico e sistêmico normais, melhora ao longo de vários meses, ausência de sinais de alarme (Tabela 1); acompanhada de dor auricular em 50% dos casos, comprometimento do lacrimejo em 30%, alteração do paladar em 35%, hiperacusia em 5%. Doentes que preencham estes critérios não necessitam de exame de imagem. Caso não comecem a melhorar em três semanas, devem fazer exame de imagem para excluir causa compressiva.
- Síndrome de Ramsay-Hunt: paresia facial periférica associada a eritema e vesículas no canal auditivo externo, membrana timpânica ou orofaringe ipsilateral. Deve-se à reativação do vírus *varicella zoster* no gânglio geniculado; podem existir sintomas vestibulococleares por envolvimento do VIII nervo;
- Síndrome Melkersson-Rosenthal: doença granulomatosa com paresia facial periférica, edema facial e fissuras linguais (em 25% dos doentes);

Tabela 1. Sinais de alarme que devem questionar o diagnóstico de paralisia de Bell

Instalação gradual/agravamento ao longo de semanas/meses de parestesia para paralisia
Paresia facial recorrente
Vertigem, surdez, zumbido
Vesículas no canal auditivo externo, membrana timpânica ou orofaringe
Ausência de melhoria dentro de três meses
Envolvimento bilateral ou de outros nervos cranianos
Fraqueza bulbar ou dos membros
Otitite média
Hipertrofia parotídea
Erupção cutânea ou outros sinais de doença de Lyme
Fatores de risco para infecção por VIH
Edema facial/fissuras da língua
Câncer

- Neurosarcoidose: 5% dos doentes com sarcoidose têm envolvimento neurológico, sendo a paresia facial periférica a manifestação mais comum; é particularmente importante considerar nos casos de envolvimento bilateral;
- Doença de Lyme: a paresia facial é a manifestação neurológica mais comum, devendo sempre ser considerada em regiões endêmicas, sobretudo se bilateral ou em crianças;
- Síndrome de Guillain-Barré: também particularmente importante em casos de envolvimento bilateral; pode evoluir rapidamente para um quadro clássico de fraqueza segmentar e bulbar com arreflexia ou constituir um subtipo que se manifesta apenas com diparesia facial e parestesias distais;
- Fratura do osso temporal: a história de trauma permite um diagnóstico mais linear;
- Tumores: lesões do ângulo pontocerebeloso (neurinoma do acústico), outras neoplasias da cabeça e pescoço): início mais insidioso, por vezes apenas como complicação do tratamento cirúrgico;
- Lesões do tronco cerebral: uma lesão na ponte pode causar uma lesão de segundo neurónio (simulando uma lesão periférica), uma vez que o ramo motor do nervo facial circunda o núcleo do abducente antes de sair do tronco cerebral, mas raramente ocorre de forma isolada dada a proximidade com outras estruturas.

TRATAMENTO

Lubrificação tópica frequente com gotas com lágrima artificial durante o dia e tomada durante a noite. Proteção ocular que inclui encerramento palpebral antes de dormir. Ensino de exercícios de reabilitação com massagem dos músculos da face, com acompanhamento com plano de reabilitação.

Tratamento com corticosteróide durante 7-10 dias (por exemplo, 1 mg/kg/dia cinco dias, com redução), acompanhado de protetor gástrico. Na síndrome de Ramsay-Hunt, utiliza-se uma combinação de corticóide e antivírico (aciclovir ou valaciclovir). Nos doentes com evidência de infeção por outros agentes, o tratamento deverá ser adequado às mesmas.

PROGNÓSTICO

Na paralisia de Bell, o prognóstico é melhor quando se verificam sinais de recuperação nos primeiros dois a três meses. Fatores de pior prognóstico: paralisia facial completa; idade mais avançada; diabetes *mellitus*; dor não localizada ao ouvido; alteração do paladar; fibrilhação espontânea dos músculos faciais 10 a 14 dias após início dos sintomas. Cerca de 10% das pessoas terão novo episódio, sendo mais frequente nos primeiros 10 anos.

Na síndrome de Ramsay-Hunt, a recuperação é pior: 50% dos casos mantêm fraqueza moderada ou grave. O tratamento precoce associa-se a uma melhor recuperação.

BIBLIOGRAFIA

1. Tiemstra JD, Khatkhate N. Bell's Palsy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):997-1002.
2. Fuller C, Morgan C. Bell's palsy syndrome: mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2016;16:439-44.
3. Reich, SG. Bell's palsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(2):447-66.
4. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24:613.

Fraqueza muscular

OCTÁVIA COSTA, MARTA CARVALHO

DEFINIÇÃO

A fraqueza muscular é uma queixa frequente no serviço de urgência, podendo resultar de patologia do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico ou patologia do músculo. Muitos dos doentes que se queixam de fraqueza não têm défice motor objetivo ao exame neurológico. A história e o exame físico cuidadosos permitirão distinguir fadiga, limitação motora por dor ou disfunção articular e fraqueza verdadeira.

ASPETOS CLÍNICOS

História

Indivíduos com doenças sistêmicas, como patologia cardiorrespiratória, reumatológica, oncológica, infecciosa ou inflamatória crónica, podem ter limitação funcional, mas não são verdadeiramente fracos. Doentes com fadiga queixam-se frequentemente de fraqueza, enquanto aqueles com verdadeira fraqueza muscular queixam-se de incapacidade de realizar tarefas específicas (por exemplo, subir escadas ou pentear o cabelo), ou de uma sensação de «peso» ou «rigidez» nos membros.

Os sintomas e sinais de doença muscular dividem-se em «positivos» – mialgias, câibras, contraturas, mioglobínúria e rigidez muscular – e «negativos» – fraqueza, intolerância ao exercício, fadiga e atrofia muscular. A dor muscular (mialgia) é relativamente raro em doentes com miopatia e fraqueza verdadeira, mas é frequentemente referida por doentes que fazem esforço excessivo, têm câibras ou fibromialgia. Doentes com polimialgia reumática têm limitação por dor e rigidez, mas apresentam força muscular normal.

Exame neurológico

A verdadeira fraqueza muscular é documentada por testes musculares formais, sendo mais frequentemente utilizado o sistema de classificação do *Medical Research Council*: 0 – sem contração muscular; 1 – esboço de contração muscular; 2 – movimento do membro ou articulação possível apenas com eliminação da gravidade; 3 – movimento do membro ou articulação apenas contra a gravidade; 4 – força diminuída, mas o movimento dos membros ou articulações é possível contra resistência; 5 – força normal contra resistência.

É importante a avaliação da presença e padrão de possíveis atrofias, presença de fasciculações (que nos pode sugerir fraqueza muscular por lesão de segundo neurónio motor), avaliação de movimentos involuntários, tónus, miotonia.

Deve ser realizada também palpação muscular, que poderá estar associada a algumas patologias que causam fraqueza muscular, como é o caso de miopatias infecciosas, algumas miopatias induzidas por drogas, miopatia tiroideia e miopatias metabólicas hereditárias.

De seguida, é importante caracterizar os padrões de fraqueza muscular encontrados:

1. Primeiro neurónio: atrofia pouco marcada, aumento do tónus, hiperreflexia osteotendinosa, padrão piramidal de fraqueza (fraqueza dos extensores nos membros superiores e dos flexores nos inferiores), reflexo cutâneo-plantar extensor;
2. Segundo neurónio: atrofia, fasciculações, diminuição do tónus, hipo- ou arreflexia osteotendinosa, reflexo cutâneo-plantar flexor;
3. Músculo: atrofia, diminuição do tónus e hipo- ou arreflexia osteotendinosa, reflexo cutâneo-plantar flexor;
4. Junção neuromuscular: fraqueza fatigável, tónus normal ou diminuído, reflexos osteotendinosos normais;
5. Fraqueza funcional: tónus normal, reflexos osteotendinosos normais, sem atrofia, força errática, reflexo cutâneo-plantar flexor.

Além destes padrões, devem ser considerados os sinais sensitivos e outros sinais.

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO

Fraqueza nos quatro membros

- Com hiperreflexia osteotendinosa e reflexos cutâneo-plantares extensores: lesão da medula cervical ou da via piramidal bilateral (o exame das sensibilidades e dos nervos cranianos podem ajudar a distinguir);
- Com hipo- ou arreflexia osteotendinosa: polirradiculopatia, neuropatia periférica ou miopatia (o teste sensitivo deve ser normal numa miopatia); no entanto, de salientar que também pode acontecer no «choque medular» (que ocorre por lesão aguda e severa de primeiro neurónio) nas primeiras horas após lesão, o tónus está diminuído e os reflexos ausentes (apesar de se tratar de uma lesão de primeiro neurónio);
- Combinação de fraqueza de primeiro neurónio nos membros inferiores e de segundo neurónio nos membros superiores: sugere doença do neurónio motor (sem alteração da sensibilidade) ou combinação de mielopatia cervical e radiculopatia (com alteração da sensibilidade);
- Com reflexos normais:
 - Fraqueza fatigável, sobretudo se associada a alteração de nervos cranianos (movimentos oculares, ptose palpebral, músculos faciais): miastenia *gravis*;
 - Fraqueza variável com tónus normal: considerar fraqueza funcional.

Fraqueza nos membros inferiores

- Com hiperreflexia osteotendinosa e reflexos cutâneo-plantares extensores: sugere lesão medular (pode ser definido um nível lesional de acordo com as alterações sensitivas);
- Com arreflexia osteotendinosa nos membros inferiores: polirradiculopatia, lesões da cauda equina ou neuropatia periférica.

Fraqueza unilateral dos membros superior e inferior: lesão do neurónio motor superior na medula cervical alta, tronco cerebral ou acima

- Achados sensitivos contralaterais (hipostesia álgica e térmica) indicam lesão hemimedular cervical ipsilateral (Brown-Séquard);

Tabela 1. Miótomos dos membros superiores e inferiores

Miótomo	Inervação muscular
C5	Deltóide, bicípite
C6	Deltóide, bicípite, tricípite, flexor radial do carpo
C7	Tricípite, flexor radial do carpo, extensor do carpo radial, extensor comum dos dedos
C8	Abdutor do quinto dedo, abdutor curto do polegar, primeiro interósseo dorsal
T1	Abdutor do quinto dedo, abdutor curto do polegar, primeiro interósseo dorsal
L2	Iliopsoas, quadricípite, adutor longo
L3	Iliopsoas, quadricípite, adutor longo
L4	Quadricípite, tibial anterior
L5	Tibial anterior, tibial posterior, extensor longo do hálux
S1	Gastrocnêmio

- Paresia de nervos cranianos contralaterais ou sinais de tronco cerebral indicam o nível do tronco cerebral afetado;
- Fraqueza ipsilateral da hemiface ou da hemilíngua indicam lesão acima do tronco cerebral;
- Perda de sensibilidade ipsilateral indica lesão acima do bulbo;
- Defeito de campo visual ou alteração de funções superiores indicam lesão hemisférica.

Fraqueza limitada a um único membro

- Os sinais de primeiro neurónio limitados a um único membro podem ser causados por lesões medulares, do tronco cerebral ou de um hemisfério cerebral – é necessário pesquisar alterações de sensibilidades ou pares cranianos que sugiram localização;
- Se se tratar de fraqueza de segundo neurónio, devem ser consideradas as seguintes síndromes consoante os achados:
 - Membro superior – mão;
 - Nervo mediano: fraqueza e atrofia da eminência tenar (abdutor curto do polegar); alteração da sensibilidade dos primeiros três dedos;
 - Nervo cubital: fraqueza com ou sem atrofia de todos os músculos da mão, exceto primeiro e segundo lumbricais, oponente do polegar, abdutor curto do polegar e flexor curto do polegar; alteração da sensibilidade do quinto dedo e metade do quarto;
 - Nervo radial: fraqueza da extensão dos dedos e do punho (mão pendente) e provavelmente do tricípite e braquiorradial; alterações sensitivas mínimas na tabaqueira anatómica; perda do reflexo estilorrádial e possivelmente do tricipital (se lesão acima do sulco radial);
 - Radiculopatias: fraqueza e alteração da sensibilidade de acordo com o território de cada raiz nervosa (Tabela 1);
 - Atrofia bilateral dos pequenos músculos:
 - Com perda sensitiva distal: neuropatia periférica;
 - Sem perda sensitiva: doença do neurónio motor.

- Membro superior – braço
 - Raiz C5: fraqueza da abdução do ombro, rotação externa e flexão do cotovelo; perda do reflexo bicipital; alteração da sensibilidade na face lateral do braço;
 - Raiz C6: fraqueza da flexão do cotovelo e da pronação; perda do reflexo estilorrádial; perda de sensibilidade na face lateral do antebraço e polegar;
 - Raiz C7: fraqueza da extensão do cotovelo e punho; perda do reflexo tricéptico; perda de sensibilidade no dedo médio;
 - Raiz C8: fraqueza da flexão dos dedos; perda do reflexo flexor dos dedos; perda de sensibilidade na face medial do antebraço;
 - Nervo axilar: fraqueza da abdução do ombro (deltóide); perda de sensibilidade numa pequena área da face lateral do ombro.
- Membro inferior
 - Peroneal comum: fraqueza da dorsiflexão do pé (pé pendente) e da eversão com inversão preservada; perda de sensibilidade na face lateral da canela e dorso do pé;
 - Raiz L4: fraqueza da extensão do joelho e dorsiflexão do pé (pé pendente); perda do reflexo rotuliano; perda de sensibilidade na face medial da canela;
 - Raiz L5: fraqueza da dorsiflexão do pé (pé pendente), inversão e eversão, extensão do hálux e abdução da anca; perda de sensibilidade na face lateral da canela e dorso do pé;
 - Raiz S1: fraqueza da flexão plantar e eversão do pé; perda do reflexo aquiliano; perda de sensibilidade no bordo lateral e planta do pé.

BIBLIOGRAFIA

1. Saguil A. Evaluation of the patient with muscle weakness. *Am Fam Physician*. 2005;71(7):1327-36.
2. Dimberg EL. The office evaluation of weakness. *Semin Neurol*. 2011;31(1):115-30.
3. Fuller G. *Neurological examination made easy*, 5th edition. Churchill Livingstone: Elsevier, 2013.
4. Bhidayasiri R, Waters MF, Giza CC. *Neurological differential diagnosis: A prioritized approach*. Malden, Mass: Blackwell, 2005.

Alterações da sensibilidade

FILIPA SERRAZINA, MARTA CARVALHO

INTRODUÇÃO

A avaliação clínica das alterações da sensibilidade é desafiante, atendendo à natureza subjetiva das queixas. As características e distribuição da perturbação sensitiva, bem como a presença/ausência de outros sintomas e sinais acompanhantes podem ajudar no diagnóstico diferencial. Podem ser reconhecidos vários padrões:

- Anestesia/hipoestesia: sintoma negativo, habitualmente manifestação de perda de discriminação sensitiva ou aumento do limiar sensitivo; descrita como «dormência»;
- Disestesia: consiste na perceção anormal desagradável de um estímulo sensitivo;
- Parestesia: sensação espontânea anormal, habitualmente descrita como formigueiro/picadas/agulhas;
- Dor neuropática: inclui hiperestesia (sensação exagerada a um estímulo sensitivo) e alodinia (sensação dolorosa desencadeada por um estímulo não nociceptivo).

ASPETOS CLÍNICOS

É importante apurar: características da perturbação sensitiva, localização dos sintomas, perfil de instalação (agudo, subagudo ou crónico), evolução (permanente ou episódica), fatores de alívio ou de agravamento e sintomas acompanhantes. A localização anatómica dos segmentos envolvidos pode sugerir a topografia da lesão, nomeadamente sistema nervoso periférico, medula ou encéfalo.

- É importante reconhecer que pode existir dissociação entre a clínica e os achados ao exame neurológico, isto é, o doente pode reportar queixas sensitivas, mas a observação pode não evidenciar défice objetivo ou, por outro lado, o doente pode referir alterações em todo o membro e a avaliação documentar apenas compromisso num território de nervo periférico limitado. Frequentemente, os sintomas sensitivos desenvolvem-se antes dos sinais objetivos de alteração da sensibilidade.

ABORDAGEM À LOCALIZAÇÃO TOPOGRÁFICA

Lesões do sistema nervoso periférico

As lesões dos nervos periféricos e das raízes conduzem a alterações sensitivas que seguem uma distribuição anatómica característica (Figura 1). Algumas pistas para o diagnóstico incluem: alteração da sensibilidade e/ou dor de predomínio distal em mais do que um membro (sugerindo neuropatia periférica); perda de sensibilidade numa porção restrita de um membro (sugere lesão de nervo periférico ou raiz). Mapear o

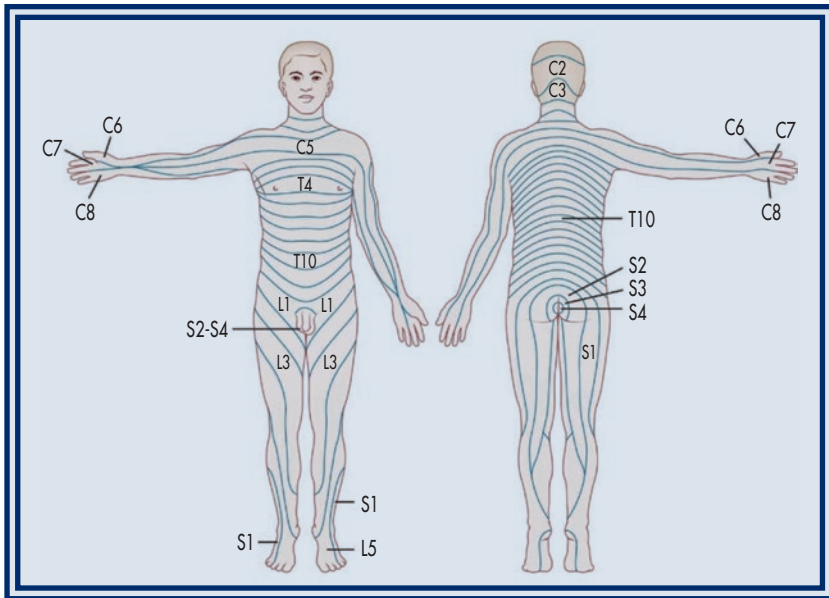


Figura 1. Dermátomos – Cervical (C); torácico (T); lombar (L) e sacrado (S). Os limites não são claramente definidos como ilustrado na figura uma vez que há sobreposição de inervação e variabilidade interindividual (adaptado de Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 2021).

déficite pode levar ao diagnóstico. Por outro lado, a alteração da sensibilidade que afeta todo o membro é raramente causada por lesão periférica e deve ser investigada uma possível lesão do sistema nervoso central (SNC).

Lesões medulares

Alguns sinais clínicos de alteração da sensibilidade sugerem lesão medular:

- Presença de nível sensitivo álgico: dermatômo mais distal abaixo do qual existe alteração da sensibilidade. Apesar da presença de nível sensitivo poder ser evocadora da localização da lesão medular, deve ser procurada uma lesão não apenas no segmento identificado, mas também acima desse nível; além disso é aceitável que o nível sensitivo seja ligeiramente diferente dos dois lados, sem que isso signifique a presença de uma segunda lesão medular;
- Perturbação sensitiva dissociada poupando a face: perturbação da sensibilidade termoálgica de um lado do corpo e da sensibilidade vibratória e proprioceptiva do lado contralateral. Este achado é mais frequentemente encontrado em lesões intrínsecas da medula. A perturbação sensitiva dissociada também é usada para definir a perda de uma modalidade sensitiva com preservação das restantes;
- Nível sensitivo suspenso: alteração da sensibilidade superficial envolvendo determinado número de dermatômos, com preservação nos dermatômos acima e abaixo do déficit identificado;

- Sinal de Lhermitte: sensação tipo choque elétrico que percorre a coluna e pode irradiar para as extremidades, desencadeada pela flexão do pescoço. É uma apresentação comum de mielopatia cervical, caracteristicamente associada a doenças inflamatórias.

Lesões do tronco cerebral

As síndromes do tronco cerebral apresentam habitualmente outros sinais clínicos para além do compromisso sensitivo (como défice motor, ataxia ou compromisso de nervos cranianos). Lesões que envolvam o núcleo trigeminal, para além do trato espinho-talâmico, levam a um défice da sensibilidade superficial cruzado com envolvimento da hemiface ipsilateral e do hemicorpo contralateral. Lesões que envolvam o tronco cerebral proximal podem conduzir a alteração da sensibilidade superficial e profunda do hemicorpo contralateral.

Lesões cerebrais

Lesões cerebrais hemisféricas podem levar a perturbação sensitiva lateralizada em que a face está habitualmente também afetada. Alteração sensitiva exclusiva de origem cerebral resulta habitualmente de lesões talâmicas (território lateral ou inferolateral). A síndrome de dor talâmica é uma sequela possível de um enfarte talâmico e é caracterizado por dor reportada espontaneamente ao hemicorpo contralateral, habitualmente exacerbada pelo contacto. As lesões do *gyrus* pós-central podem condicionar compromisso das sensibilidades corticais como grafestesia, estereognosia ou discriminação entre dois pontos. Ocasionalmente, lesões corticais podem afetar apenas um membro, o que habitualmente é reconhecido como um padrão pseudoradicular.

SINTOMAS NEUROLÓGICOS FUNCIONAIS

Alguns sinais clínicos sugerindo compromisso sensitivo de índole funcional incluem: alteração da sensibilidade que não segue uma distribuição topográfica consistente com um território anatómico; perda de sensibilidade com um limite claramente definido pela linha média ou a transição súbita entre uma área de alteração da sensibilidade e uma área de sensibilidade normal; perda de sensibilidade circunferencial à volta do corpo ou de uma extremidade; lateralização da sensibilidade vibratória quando avaliada numa extremidade óssea da linha média (como o esterno ou o osso frontal) – a vibração é transmitida de forma semelhante para ambos os lados, pelo que não são notadas assimetrias nos doentes com défice hemissensitivo orgânico.

ALTERAÇÕES DA SENSIBILIDADE PAROXÍSTICAS

As alterações da sensibilidade podem também apresentar-se sob a forma de episódios transitórios:

- Acidente isquémico transitório: perturbação sensitiva que segue topografia vascular, de instalação ictal e duração de minutos a horas. Os sintomas são caracteristicamente negativos. Mais comum em doentes com fatores de risco vascular;
- Aura de enxaqueca: a aura sensitiva manifesta-se habitualmente por alteração da sensibilidade com sintomas positivos progressivos, caracteristicamente de evolução distal para proximal, por vezes com envolvimento da língua, com início gradual e duração < 60 minutos seguindo-se, tipicamente mas nem sempre, cefaleia de características migranosas;
- Crises focais sensitivas: o envolvimento do córtex sensitivo neste contexto pode manifestar-se com episódios paroxísticos de perturbação da sensibilidade com caráter

positivo, de instalação abrupta e resolução em poucos segundos a minutos. Pode seguir um padrão progressivo ao longo de um hemicorpo, com congruência anatômica;

- *Amyloid spells*: a angiopatia amilóide, caracteristicamente reconhecida por ser causa de hematomas lobares no idoso, pode também cursar com episódios paroxísticos. Estes incluem alteração da sensibilidade com sintomas positivos ou negativos, recorrentes e estereotipados, evoluindo em segundos a minutos e resolvendo de forma gradual no mesmo período.

SÍNDROMES SENSITIVAS MAIS COMUNS

- Enfarte talâmico: tipicamente, causa déficit sensitivo do hemicorpo contralateral e é a principal causa de síndrome sensitiva pura. Habitualmente, todas as modalidades sensitivas estão envolvidas;
- Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré): processo imunomediado caracterizado comumente por desmielinização das raízes e nervos periféricos. Deve ser suspeitado perante um quadro de fraqueza progressiva em poucos dias, tipicamente ascendente com arreflexia osteotendinosa. Embora os sintomas motores sejam habitualmente mais proeminentes, os sintomas sensitivos podem ser a forma de apresentação desta síndrome, habitualmente com parestesias/hipostesia de instalação nas extremidades distais dos membros inferiores e progressão ascendente em dias;
- Síndrome medular anterior: o paradigma é o enfarte medular por envolvimento da artéria espinhal anterior; conduz a compromisso da sensibilidade termo-álgica e fraqueza abaixo do nível da lesão, com preservação das sensibilidades profundas.
- Hemiseção medular (síndrome de Brown-Séquard): habitualmente resultado de trauma medular, consiste em compromisso da sensibilidade vibratória, proprioceptiva e déficit motor ipsilateral à lesão e compromisso da sensibilidade termo-álgica do lado contralateral à lesão.

OUTRAS SÍNDROMES SENSITIVAS

- Polineuropatia sensitiva: alterações da sensibilidade são tipicamente simétricas e de predomínio distal (neuropatia comprimento-dependente ou padrão em meia e luva). Os sintomas podem ser negativos, positivos (dor neuropática, parestesias, disestesias) ou ambos. A maioria das neuropatias envolvem fibras motoras e sensitivas, embora os sintomas de apresentação sejam habitualmente sensitivos. Estudos de condução nervosa e eletromiograma podem ajudar a determinar o compromisso predominantemente desmielinizante ou axonal. Contudo, esta patologia raramente é observada primariamente no serviço de urgência;
- Radiculopatia: alteração sensitiva em território cutâneo característico (Figura 1), habitualmente associado a dor, quando a causa é compressiva. Dependendo do nível afetado, pode haver arreflexia/hiporreflexia concomitante (C5-C6: bicipital e estiloradial; C7-C8: tripital; L3-L4: rotuliano; S1: aquiliano) e, se as raízes anteriores estiverem também envolvidas, pode haver fraqueza e atrofia muscular.
- Síndrome do túnel cárpico: compressão do nervo mediano conduz a perturbação sensitiva da região palmar do primeiro, segundo e terceiro dedos da mão. Sintomas e sinais motores podem desenvolver-se com a gravidade, mas os sintomas sensitivos predominam habitualmente numa fase precoce da neuropatia. Caracteristicamente, os sintomas agravam durante a noite e podem acordar o doente do sono;

- Neuropatia ulnar: a compressão do nervo ulnar – habitualmente na goteira ulnar, no cotovelo – leva a queixas sensitivas no quarto e quinto dedos. Fraqueza dos interósseos pode desenvolver-se com a neuropatia avançada, mas os sintomas sensitivos habitualmente são predominantes numa fase precoce;
- Siringomielia: condição caracterizada pela presença de uma cavidade siringomiélica, frequentemente associada a malformação de Chiari. O efeito de massa causado por esta cavidade resulta em dano das fibras que cruzam na comissura anterior da medula, responsáveis pela sensibilidade termo-álgica, resultando caracteristicamente num nível sensitivo suspenso nos segmentos pelos quais se estende esta cavidade;
- Lesão das colunas posteriores: perturbação da sensibilidade vibratória e proprioceptiva com preservação das restantes modalidades sensitivas;
- *Numb chin syndrome*: hipoestesia ou parestesias na região do mento podem raramente associar-se a uma neoplasia sistémica subjacente, possivelmente não diagnosticada, resultando em infiltração do nervo alveolar inferior ou em compressão do nervo por metastização ou tumor local.

BIBLIOGRAFIA

- Alport AR, Sander HW. Clinical approach to peripheral neuropathy: anatomic localization and diagnostic testing. Continuum (Minneapolis, Minn). 2012;18(1):13-38.
- Cho TA, Bhattacharyya S. Approach to Myelopathy. Continuum (Minneapolis, Minn). 2018;24(2, Spinal Cord Disorders):386-406.
- Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Sensory Abnormalities of the Limbs, Trunk, and Face. Elsevier Health Sciences, Eighth edition. 2021;:31.
- Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. Pract Neurol. 2014;14(1):23-31. doi: 10.1136/practneurol-2013-000782. PMID: 24453269; PMCID:PMC3913122.
- Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Clinical neurology. Sensory Disorders. 10th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange. 2018;10.
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2021;397(10280):1214-28. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00517-1. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647239.

Dor lombar

RAFAEL JESUS, MARTA CARVALHO

INTRODUÇÃO

A dor lombar é uma queixa frequente em contexto de urgência e, apesar de existirem muitas etiologias, a maioria dos doentes tem dor lombar inespecífica, não se encontrando uma patologia neurológica subjacente. Muitos destes doentes têm dor musculoesquelética, melhorando em poucas semanas sem tratamento ou com tratamento conservador. Fundamental é identificar a pequena percentagem de doentes (< 1%) que tem uma patologia grave.

HISTÓRIA CLÍNICA

Deve incluir localização, forma de instalação, duração e gravidade da dor, características de dores prévias e comparação com a atual. Devem ser pesquisados sintomas constitucionais (em particular febre e emagrecimento), história de neoplasia, eventos precipitantes, história de queda, tratamentos tentados, sintomas neurológicos associados (fraqueza, quedas ou instabilidade de marcha, dormência ou outras alterações sensitivas, alterações intestinais ou urinárias), estabilidade ou progressão dos sintomas, história recente de infeções, procedimentos epidurais/espinais ou uso de drogas injetáveis ou fármacos (como corticosteróides e anticoagulantes orais).

EXAME FÍSICO

A inspeção pode revelar hematomas ou anomalias anatómicas, como escoliose ou hipercifose. A palpação é realizada para avaliar a sensibilidade vertebral ou dos tecidos moles, presente na infeção espinhal, mas podendo observar-se também na metastização vertebral e fraturas osteoporóticas. É essencial o exame neurológico, incluindo avaliação dos reflexos osteotendinosos rotuliano (L3-L4) e aquiliano (S1), força, sensibilidade e marcha. Pode ter interesse testar reflexo cremastérico (L2). O teste de Lasègue é positivo para radiculopatia L4-S1 se a dor irradiar abaixo do Joelho.

ETIOLOGIAS DE DOR LOMBAR

- Compressão medular ou da cauda equina por hérnia discal: a dor geralmente é o primeiro sintoma de compressão medular, mas alterações motoras (como fraqueza muscular) e sensitivas estão presentes na maioria dos casos ao diagnóstico. Disfunção intestinal e/ou urinária surgem habitualmente mais tarde. O diagnóstico e o tratamento precoces melhoram o prognóstico;

- Compressão medular ou da cauda equina por hematoma epidural: clinicamente comporta-se como uma compressão de outra etiologia, sendo fatores de risco a toma de anticoagulantes e a existência de procedimentos invasivos na coluna lombar, por exemplo, a realização de uma punção lombar;
- Doença metastática: doentes com antecedentes de neoplasia são os que têm maior risco de dor lombar por metastização. As neoplasias da mama, próstata, pulmão, tireoide e rim são responsáveis por 80% das metástases esqueléticas. A dor súbita e intensa em doentes com história de cancro deve levantar a suspeita de fratura patológica. Podem existir sintomas neurológicos por compressão medular;
- Fratura vertebral compressiva: pode não haver história de traumatismo. Os fatores de risco para fratura osteoporótica incluem idade avançada e uso crónico de corticóides;
- Abcesso espinal epidural: é uma causa rara, mas grave de dor lombar. Os sintomas iniciais geralmente são inespecíficos (febre e mal-estar), surgindo depois dor localizada que pode ser seguida de dor radicular e, se não tratada, défices neurológicos. Os fatores de risco incluem imunossupressão, injeção espinal recente ou colocação de catéter epidural, uso de drogas injetáveis e outras infeções (por exemplo, infeção contígua de ossos ou tecidos moles ou bacteriemia);
- Osteomielite vertebral: apresenta-se com dor, que aumenta gradualmente ao longo de semanas a meses; a febre pode ou não estar presente. O disco intervertebral também pode ser infetado (discite) e a apresentação clínica (desconforto postural, dor à palpação, sinais e sintomas neurológicos) pode variar dependendo da extensão da infeção;
- Radiculopatia: sintomas ou défices relacionados com uma raiz nervosa espinal. Lesões de raízes podem resultar de alterações degenerativas, protrusão discal e outras causas. A apresentação clínica varia de acordo com o nível envolvido, podendo existir dor, perda sensitiva, fraqueza e alteração dos reflexos osteotendinosos consistentes com a raiz nervosa envolvida. A dor referida ao membro inferior é geralmente pior do que a referida à região lombar. A dor ciática refere-se a uma dor aguda ou em queimadura que irradia a partir da nádega ao longo do curso do nervo ciático (face posterolateral da perna, geralmente até ao pé ou tornozelo), mais frequentemente atribuída à radiculopatia L5 ou S1 por patologia do disco;
- Canal lombar estreito: espondilose (artrite degenerativa), espondilolistese e espessamento do ligamento amarelo são as causas mais comuns, sobretudo acima dos 60 anos. É típica a dor induzida pela deambulação na região gemelar e extremidade inferior distal, que resolve com a adoção da posição sentada ou inclinada para a frente (claudicação neurogénica). Outros sintomas incluem dor lombar e défice motor e sensitivo nos membros inferiores, embora muitos doentes tenham exame neurológico normal. Raramente pode existir síndrome da cauda equina (fraqueza muscular, anestesia em sela, retenção urinária, incontinência urinária/fecal, disfunção sexual e dor).

OUTRAS ETIOLOGIAS

Espondilite anquilosante; osteoartrite das articulações da coluna vertebral; escoliose e hipercifose; dor referida – aneurisma da aorta abdominal, patologia gastrointestinal (pancreatite, úlcera péptica gástrica, colecistite), herpes *zoster*, patologia pélvica (endometriose, prostatite) e patologia retroperitoneal (cólica renal, pielonefrite).

Tabela 1. Sinais de alarme para etiologias graves de dor lombar aguda

Neoplasia	História ou suspeita de neoplasia, perda de peso inexplicada, dor noturna e que persiste com repouso
Compressão medular/cauda equina	Incontinência urinária/intestinal, retenção urinária, anestesia em sela, déficit motor/sensitivo não limitado a uma raiz nervosa isolada (ou, nesse caso, sem melhoria após 4-6 semanas de tratamento conservador)
Fratura	Trauma, osteoporose, uso prolongado de corticosteróides
Infecção	Dor severa, cirurgia recente à coluna, infecção bacteriana recente (particularmente bacteriemia), imunossupressão, uso de drogas endovenosas, febre, aumento dos parâmetros inflamatórios, sensibilidade à palpação (osteomielite vertebral) e sintomas neurológicos (abscesso epidural)
Hematoma epidural	Toma de anticoagulantes orais, trauma, procedimento invasivo (por exemplo: punção lombar)

INVESTIGAÇÃO IMAGIOLÓGICA

A maioria dos doentes com dor lombar com menos de quatro semanas de duração não necessita de exames de imagem, podendo a sua realização originar achados irrelevantes, desencadeando estudos adicionais caros, tratamentos desnecessários e intervenções cirúrgicas injustificadas. Quando existem sinais de alarme (Tabela 1), no contexto de urgência, deverá ser realizada tomografia computadorizada (TC) da coluna nos segmentos lombar e sagrado. Deve considerar-se o estudo de um segmento superior se os achados ao exame neurológico assim determinarem, por exemplo, se existir um nível sensitivo dorsal. A ressonância magnética (RM) apresenta maior resolução na avaliação da espinal medular, das raízes nervosas e dos discos intravertebrais, mas a TC é melhor na avaliação das estruturas ósseas, além de ser uma alternativa quando existem contra-indicações na realização de RM. A utilização de contraste tem interesse na suspeita de doença neoplásica e infecciosa.

TRATAMENTO

A maioria dos doentes com causas não-graves de lombalgia melhora independentemente do tratamento. Tratamentos não-farmacológicos com calor superficial, massagem, acupuntura e manipulação da coluna são opções possíveis. Não se aconselha repouso no leito e a modificação das atividades deve ser mínima. Doentes com fatores de risco para desenvolver dor lombar crônica (comorbilidades psiquiátricas ou médicas) podem ser referenciados para realizar fisioterapia.

Está indicado o tratamento de curto prazo (duas a quatro semanas) com um anti-inflamatório não-esteróide (AINE). O paracetamol é uma alternativa aceitável quando há contra-indicação para utilização de AINE. Nos casos refratários, pode ser adicionado um relaxante muscular não-benzodiazepínico, como o tiocolquicosido ou a ciclobenzaprina (se houver contra-indicação, combinação de AINE e paracetamol). Os fármacos opióides devem ser reservados para os casos que não têm alívio adequado ou têm contra-indicação para as opções anteriores, devendo a duração do tratamento ser limitada a três a sete dias.

PROGNÓSTICO

O prognóstico da dor lombar aguda é excelente na maioria dos casos. Apesar das recorrências serem comuns, estas têm igualmente um prognóstico favorável. Alguns

doentes com dor lombar aguda desenvolvem dor lombar crônica, sendo fatores de risco os comportamentos desajustados face à dor (como a evicção das atividades diárias), a limitação funcional, um estado geral de saúde precário e a existência de comorbidades psiquiátricas.

BIBLIOGRAFIA

1. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363.
2. Chou R. In the clinic. Low back pain. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):ITC6-1.
3. Chou R, Qaseem A, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnostic imaging for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 154:181.
4. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Ann Intern Med.* 2002;137:586.
5. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ.* 2006;332:1430.
6. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Thomas D Denberg, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514.
7. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *J Gen Intern Med.* 2001;16:120.

Acidente vascular cerebral

RITA GONÇALO PINHEIRO, RENATO OLIVEIRA,
CAROLINA SOARES, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) caracteriza-se pela instalação súbita de sintomas e sinais atribuídos a lesão aguda do sistema nervoso central (SNC) de causa vascular, incluindo infarte cerebral, hemorragia intracerebral (HIC) e hemorragia subaracnoideia (HSA). Neste capítulo, incluímos o acidente isquêmico transitório (AIT) em que os sintomas neurológicos agudos devidos a isquemia cerebral têm duração inferior a 24 horas. O AVC é uma emergência médica e deve ser orientado em contexto de Via Verde de AVC.

EPIDEMIOLOGIA

O AVC é uma das principais causas de morbidade a nível mundial e a segunda causa de morte. A incidência global aumentou 70% entre 1990 e 2019, estimando-se 12,2 milhões de casos em 2019, com uma prevalência de 101 milhões. Cerca de 87% são isquémicos, 10% são HIC e 3% são HSA.

ETIOLOGIA

Acidente vascular cerebral isquêmico e acidente isquêmico transitório

De acordo com o principal mecanismo fisiopatológico, o AVC é classificado segundo o *Causative Classification System – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (CCS-TOAST) (Tabela 1).

Hemorragia intracerebral

A hemorragia intracerebral (HIC) pode classificar-se de acordo com a sua localização. Quando ocorre nos gânglios da base, cápsula interna e tálamo designa-se hematoma profundo; quando surge em áreas corticossúbcorticais do parênquima encefálico designa-se hematoma lobar.

A hipertensão arterial (HTA) é a principal causa dos hematomas profundos e das hemorragias do tronco cerebral e do cerebelo. Os hematomas lobares associam-se mais frequentemente a angiopatia amiloide cerebral. Outras causas de HIC:

- Malformações vasculares: aneurismas saculares ou micóticos, angiomas cavernosos, malformações arteriovenosas (MAV);
- Tumores intracranianos: primários do SNC (por exemplo, glioblastoma multiforme) ou secundários (metástases de melanoma, carcinoma células renais, coriocarcinoma, carcinoma broncogénico);

Tabela 1. Classificação CCS-TOAST

Doença ateromatosa de grande vaso extra ou intracraniano		
Doença cardioaórtica embolígena	Alto risco	Risco baixo ou incerto
	Trombo na aurícula esquerda	Calcificação do anel mitral
	Trombo no ventrículo esquerdo	FOP
	Fibrilhação auricular	Aneurisma do septo auricular
	Fibrilhação auricular paroxística	Aneurisma do septo auricular e FOP
	Doença do nódulo sinusal <i>Flutter</i> auricular	Aneurisma do ventrículo esquerdo sem trombo
	Enfarte agudo do miocárdio recente	Ateroma complexo na aorta ascendente ou arco aórtico proximal
	Doença valvular aórtica ou mitral reumática	Outra (por exemplo, BAV de 3.º grau)
	Válvula cardíaca mecânica ou bioprotésica	
	Enfarte do miocárdio crônico (Fej < 28%)	
	ICC sintomática (Fej < 30%)	
	Cardiomiopatia dilatada não isquêmica	
	Endocardite trombótica não bacteriana	
	Endocardite infecciosa	
	Fibroelastoma papilar	
	Mixoma auricular esquerdo	
Doença de pequeno vaso		
Outra causa determinada	Perturbações da hemostase, disseção arterial, CID aguda, CADASIL, vasculite cerebral, TVC, aneurisma clinicamente relevante, AVC induzido por drogas, displasia fibromuscular, trombocitopenia induzida pela heparina tipo II, síndromes de hiperviscosidade, síndromes de hipoperfusão, causas iatrogênicas, meningite, enfarte migranoso, MELAS, síndrome de moyamoya, SAF primária, infecção primária da parede arterial, vasospasmo ou vasoconstricção segmentar, anemia de células falciformes, síndrome de Sneddon, SHU/PTT, outras	
Causas indeterminadas	Desconhecida Embolia criptogênica Investigação incompleta Não classificável (duas ou mais causas)	

Fej: fração de ejeção; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; FOP: *foramen ovale patente*; BAV: bloqueio aurículo-ventricular; CID: coagulação intravascular disseminada; CADASIL: *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*; TVC: trombose venosa cerebral; MELAS: *Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes Syndrome*; SAF: síndrome anticorpo antifosfolipídico; SHU/PTT: síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica.

Adaptado de Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979-84.

- Anticoagulantes e fibrinolíticos;
- Discrasias hemorrágicas;
- Transformação hemorrágica de AVC isquêmico;
- Trombose venosa cerebral;

- Traumatismo cranioencefálico;
- Agentes simpaticomiméticos (cocaína, descongestionantes nasais);
- Outras vasculopatias: vasculite primária/secundária, síndrome moyamoya, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL), síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, síndrome de encefalopatia posterior reversível.

Hemorragia subaracnoideia

A causa mais frequente é a rotura de aneurisma cerebral correspondendo a 85% dos casos de HSA não-traumática. O risco de aneurisma intracraniano aumenta quando associado a história familiar (pelo menos um familiar de primeiro grau), doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, Ehlers-Danlos) e doença renal poliquística autossômica dominante. Os principais fatores de risco para rotura de aneurisma são tabagismo, HTA, abuso de álcool, raça negra, sexo feminino, utilização de fármacos simpaticomiméticos, aneurismas com tamanho ≥ 7 mm e aneurismas com bordos irregulares.

Causas menos frequentes de HSA:

- Malformações vasculares: MAV, angiomas cavernosos, fistulas arteriovenosas durais;
- Disseção arterial intracraniana;
- Angiopatia amilóide cerebral;
- Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível;
- Síndrome de encefalopatia posterior reversível;
- Anticoagulantes, fibrinolíticos;
- Discrasias hemorrágicas;
- Outras causas: apoplexia pituitária, anemia de células falciformes, cocaína, neoplasias cerebrais ou cervicais, síndrome de moyamoya, síndrome de hiperperfusão cerebral pós-endarterectomia, vasculites primárias ou secundárias do SNC, vasculite infecciosa (por exemplo, aneurisma micótico), trombose venosa cerebral.

Os restantes 15% dos casos de HSA não-traumática são de causa idiopática. Estes subdividem-se em HSA perimesencefálica, caracterizada pela presença de sangue apenas na região perimesencefálica e nas cisternas pré-pônticas, e não-perimesencefálica.

ASPETOS CLÍNICOS

A apresentação clínica de AVC/AIT é variável e depende do território vascular afetado e da sua extensão (ver Capítulo 1. Neuroanatomia funcional). Alguns dados clínicos podem indicar maior probabilidade dos defeitos neurológicos se deverem a HIC (cefaleia, vômitos, alteração do estado de consciência e pressão arterial (PA) elevada), no entanto, a distinção entre AVC isquémico e HIC é imagiológica.

A HSA apresenta-se classicamente com cefaleia de instalação súbita, explosiva («a pior da vida»), podendo estar associada a alteração do estado de consciência, náuseas, vômitos, fotofobia, meningismo, dor cervical e sinais focais. Em 70% dos doentes, a HSA é acompanhada de vasospasmo que surge habitualmente ao 3.º-4.º dias após o início dos sintomas, atinge o pico ao 7.º-10.º dias e resolve ao 14.º-21.º dias. A isquemia cerebral tardia é uma complicação associada ao vasospasmo entre o 3.º e 14.º dias de HSA e é definida como qualquer deterioração neurológica com duração ≥ 1 hora não explicada por outra causa neurológica ou sistémica. A HSA pode ser acompanhada de síndrome de resposta inflamatória sistémica, febre, complicações cardiopulmonares por libertação de catecolaminas (edema pulmonar, disfunção ventricular, cardiomiopatia de Takotsubo) e hiponatremia (por libertação de peptídeo natriurético cerebral (*cerebral*

salt wasting syndrome) ou síndrome da secreção inapropriada de hormona antidiurética (ADH) (SIADH)). Na HSA perimesencefálica, a apresentação clínica é mais ligeira e a ocorrência de vasospasmo é menos frequente.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O AVC é uma emergência médica e deve ser abordado no contexto de Via Verde de AVC, uma estratégia organizada para identificação, orientação e tratamento mais adequado, planeado e rápido desta patologia nas várias fases pré, intra e inter-hospitalar. Nas secções seguintes será detalhado o diagnóstico e tratamento do AVC isquémico, AIT, HIC e HSA.

Acidente vascular cerebral agudo – Via Verde de AVC

A. Via Verde AVC pré-hospitalar: identificação de sinais de alerta de AVC na comunidade ou instituição de saúde; contacto com o INEM-112, ativação da Via Verde AVC pré-hospitalar pelo Centro de Orientação de Doentes Urgentes (CODU) e transporte do doente ao Serviço de Urgência (SU) do hospital adequado.

B. Via Verde AVC intra-hospitalar:

1. Estabilização clínica do doente:
 - a) Avaliação da permeabilidade da via aérea: iniciar ventilação assistida em doentes com alteração do estado de consciência ou disfunção bulbar com compromisso da via aérea;
 - b) Avaliação da frequência respiratória e SpO₂: iniciar suplementação de O₂ se SpO₂ < 94%;
 - c) Avaliação da estabilidade hemodinâmica:
 - i. Evitar hipotensão ou hipovolemia;
 - ii. Colocar dois acessos venosos;
 - d) Avaliação da temperatura e glicemia: tratar hipertermia e hipoglicemia (< 60 mg/dl).
2. Confirmação de diagnóstico de AVC:
 - a) História clínica:
 - i. Caracterização dos sintomas, incluindo hora e circunstância do seu início;
 - ii. Antecedentes pessoais relevantes, incluindo alergias, contraindicações para terapêutica de revascularização, grau de autonomia (mRankin prévio);
 - iii. Medicação habitual, nomeadamente anticoagulação;
 - b) Exame neurológico e quantificação do defeito neurológico pela escala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS);
 - c) Meios complementares de diagnóstico:
 - i. Avaliação imagiológica:
 - TC-CE sem contraste: confirmar o diagnóstico de AVC, estabelecer diagnóstico diferencial entre AVC isquémico e hemorrágico e avaliar extensão da lesão (*Alberta Stroke Program Early CT Score* [ASPECTS]);
 - Angio-TC:
 - No AVC isquémico – angio-TC dos troncos vasculares supra-aórticos e artérias intracranianas se suspeita de oclusão de grande vaso e candidato a tratamento endovascular;
 - Na HIC – angio-TC se suspeita de malformação vascular ou veno-TC se suspeita de trombose venosa cerebral;
 - Na HSA – angio-TC para investigação de causas, nomeadamente de aneurisma cerebral;

- ii. Eletrocardiograma;
 - iii. Avaliação laboratorial (hemograma com plaquetas, estudo da coagulação, função renal, hepática, glicose, parâmetros inflamatórios, troponina, rastreio toxicológico, teste de gravidez se mulher em idade fértil);
3. Tratamento do AVC.

Tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico e acidente isquêmico transitório

Tratamento de acidente vascular cerebral com indicação para trombólise endovenosa

1. Indicações para plasminogênio tecidual recombinante intravenoso (rtPA-IV) no doente com início dos sintomas < 4h30:

- NIHSS ≥ 5 , ou < 5 se sintomas incapacitantes;
- Idade ≥ 18 anos;
- PA < 185/110 mmHg e glicemia capilar > 50 mg/dl;
- Ausência de contraindicações.

2. Indicações para rtPA-IV no doente com início dos sintomas ≥ 4 h30:

- Início dos sintomas conhecido entre as 4 horas e 30 e 9 horas, se:
 - i. Ausência de indicação para TEV (ou TEV não disponível);
 - ii. *Mismatch core*-penumbra em RM/TC de perfusão;
- Início dos sintomas ao acordar, a menos de 9h do ponto médio do sono, se:
 - i. Ausência de indicação para TEV (ou TEV não disponível);
 - ii. *Mismatch* FLAIR-DWI na RM-CE (área de enfarte < 1/3 do território da ACM em DWI e sem lesão em FLAIR) ou *mismatch core*-penumbra em RM/TC de perfusão;

Mismatch core-penumbra em RM/TC de perfusão:

- volume *core* < 70 ml (CBF < 30%);
- *ratio* volume hipoperfusão/*core* > 1,2;
- T_{máx} > 6 seg (TC ou RM perfusão);
- volume *mismatch* > 10 ml

3. Indicações para rtPA em doente anticoagulado:

- Varfarina: se INR $\leq 1,7$;
- Anticoagulantes orais:
 - Se última toma ≥ 48 h e sem insuficiência renal;
 - Se última toma desconhecida: considerar rtPA-IV se atividade anti-Xa < 0,5 ml (em doente a realizar inibidor do fator Xa) ou tempo de trombina < 60 seg (em doente a realizar inibidor direto da trombina) (opinião de peritos);
 - Dabigatrano: considerar rtPA-IV em combinação com idarucizumab (opinião de peritos).

4. Contraindicações absolutas para rtPA-IV:

- HIC aguda ou prévia;
- HSA;
- TCE grave na instalação dos defeitos;
- TCE grave, AVC isquêmico ou cirurgia intracraniana ou intraespinhal < 3 meses;
- Tumor ou hemorragia gastrointestinal < 21 dias;
- PA incontrolável (> 185/110 mmHg);

- Coagulopatia (plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$, INR $> 1,7$, aPTT > 40 s, ou PT > 15 s);
- heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose terapêutica < 24 horas ou toma de anticoagulantes orais há < 48 horas;
- Endocardite infecciosa;
- Dissecção do arco aórtico;
- Neoplasia intracraniana intra-axial.

5. Situações particulares a considerar rtPA-IV caso a caso:

- NIHSS > 25 ;
- Melhoria precoce dos defeitos neurológicos (se sintomas se mantiverem incapacitantes);
- Grau de dependência prévio (*modified Rankin Scale* [mRS] > 2);
- Crise convulsiva na instalação de AVC;
- Valores iniciais de glicemia < 50 ou > 400 mg/dl (se normalização da glicemia);
- Punção dural < 7 dias;
- Punção arterial em local não-compressível < 7 dias;
- Trauma major sem envolvimento crânio-encefálico < 14 dias;
- Cirurgia *major* < 14 dias;
- História de menorragia ativa recente sem anemia ou hipotensão significativa (se anemia clinicamente significativa, consultar Ginecologia de urgência);
- Dissecção arterial cervical extracraniana;
- Dissecção arterial intracraniana;
- Aneurisma cerebral não-roto (se aneurisma < 10 mm);
- Malformação vascular intracraniana não-tratada;
- Micro-hemorragias conhecidas (se < 10 micro-hemorragias);
- Neoplasia intracraniana extra-axial;
- Síndrome coronário aguda < 3 meses;
- Pericardite aguda;
- Trombo ventricular ou auricular;
- Mixoma cardíaco ou fibroelastoma papilar;
- Neoplasia sistêmica conhecida (se esperança média de vida > 6 meses e ausência de risco hemorrágico);
- Gravidez;
- Retinopatia diabética hemorrágica;
- Anemia de células falciformes;
- Uso de drogas.

6. Administração de rtPA-IV:

- Dose: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg);
- Bólus de 10% do total, seguido de perfusão da restante dose durante 60 minutos;
- Manter PA $\leq 185/110$ mmHg, reavaliar exame neurológico a cada 15 minutos e vigiar potenciais complicações da terapêutica fibrinolítica:
 - i. Hemorragia intracraniana sintomática:
 - Se cefaleia intensa, HTA, náuseas, vômitos, agravamento neurológico: suspender perfusão, realizar TC-CE emergente e avaliar hemograma, INR, fibrinogénio;
 - Tratamento:
 - Crioprecipitado (10 U durante 10-30 minutos), realizar dose adicional se fibrinogénio < 150 mg/dl;

- Ácido tranexâmico (1000 mg IV durante 10 minutos ou ácido E-aminocaproico 4-5 g durante 1 hora, seguido de 1 g IV até controlo da hemorragia);
- Avaliar necessidade de colaboração da hematologia e neurocirurgia.
- ii. Angioedema orolingual:
 - Suspender perfusão de rtPA-IV e descontinuar IECA;
 - Se edema circunscrito à região anterior da língua e lábios, não entubar; se edema envolvendo a laringe, palato, orofaringe e rápida progressão, considerar apoio de Medicina Intensiva e intubação;
 - Tratamento:
 - 1.^a linha: metilprednisolona 125 mg ev, difenidramina 50 mg ev, ranitidina 50 mg ev;
 - 2.^a linha: epinefrina (0,1%) 0,3 ml sc ou 0,5 ml por nebulizador;

7. Nas primeiras 24 horas após rtPA-IV:

- Manter PA \leq 180/105 mmHg:
 - Tratamento de HTA:
 - Labetalol: 10-20 mg ev, durante 1-2 minutos, pode ser repetido uma vez;
 - Nicardipina: 5 mg/h ev, titulado até 2,5 mg/h a cada 5-15 minutos (máximo 15 mg/h);
 - Podem ser considerados outros fármacos (hidralazina, enalapril);
 - Reavaliar o exame neurológico a cada 15 minutos nas duas primeiras horas após início da perfusão, a cada 30 minutos durante as 6 horas seguintes e a cada hora durante as restantes;
 - Evitar procedimentos invasivos (sonda nasogástrica, cateteres vesicais, linhas arteriais);
 - Vigiar potenciais complicações da terapêutica fibrinolítica.

Tratamento de acidente vascular cerebral com indicação para trombectomia mecânica

A trombectomia mecânica (TEV) é realizada em unidade de saúde com neurorradiologia de intervenção disponível, pelo que o doente com indicação para TEV pode ter de ser transferido para outro hospital (Via Verde AVC inter-hospitalar).

1. Indicações para TEV no doente com início de sintomas < 6 horas (até punção femoral):

- Idade \geq 18 anos;
- mRS prévio \leq 1;
- NIHSS \geq 6;
- ASPECTS \geq 6;
- Oclusão sintomática da artéria carótida interna (ACI) intracraniana e/ou dos segmentos proximais da ACM (M1 e M2);
- Oclusão sintomática da artéria basilar após discussão individualizada do caso.

2. Indicações para TEV no doente com início de sintomas entre 6-24 h (até punção femoral):

- Oclusão sintomática da ACI intracraniana ou do segmento proximal da ACM (M1):
 - i. Critérios ensaio DEFUSE-3 aplicáveis até às 16 h: RM/TC perfusão com *mismatch* penumbra-core (core < 70 ml, penumbra > 15 ml, *ratio* hipoperfusão/core > 1,8);

Tabela 2. Estratégias de prevenção secundária de AIT/AVC

Prevenção secundária	Comentários
Antiagregação simples AAS 100 ou 150 mg (se alergia ou CI – clopidogrel 75 mg)	Maioria dos casos
Dupla antiagregação Clopidogrel 300 mg (dose de carga) + AAS 75-300 mg (1.º dia) ↓ Clopidogrel 75 mg + AAS 75-300 mg (21 dias) ↓ Antiagregação simples (a partir dos 21 dias)	Iniciar nas primeiras 24 horas no AVC isquêmico <i>minor</i> (NIHSS < 4) ou no AIT CI: indicação para anticoagulação, uso regular de anti-inflamatórios não-esteróides, história de hemorragia intracraniana e risco de hemorragia gastrointestinal.
Anticoagulação	<p>Desaconselhada na fase aguda do AVC isquêmico pelo risco de transformação hemorrágica.</p> <p>Se indicada, pode ser iniciada de acordo com a extensão da lesão isquêmica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AIT: próprio dia; - AVC <i>minor</i>: três dias depois do evento; - AVC moderado: seis dias depois do evento; - AVC <i>major</i>: 14 dias depois do evento <p>Considerar outros fatores que possam influenciar o início da anticoagulação:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Motivo da anticoagulação - Gravidade clínica - Transformação hemorrágica

AAS: ácido acetilsalicílico; CI: contra-indicação; AIT: acidente isquêmico transitório.

- ii. Critérios ensaio DAWN aplicáveis até às 24 h: TC perfusão ou RM difusão com *mismatch* clínica-*core* (se idade < 80 anos, NIHSS 10-19 e *core* ≤ 30 ml; se idade < 80 anos, NIHSS ≥ 20 e *core* ≤ 50 ml; se idade ≥ 80 anos, NIHSS ≥ 10 e *core* ≤ 20 ml);
- iii. Presença de circulação colateral moderada a boa visível na angio-TC (na impossibilidade de realizar métodos avançados de imagem) aplicável apenas até às 12 horas de início dos sintomas;
- Oclusão sintomática da artéria basilar após discussão individualizada do caso.

Tratamento do acidente isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral sem indicação para trombólise endovenosa ou trombectomia mecânica

Na ausência de contra-indicação, deve ser iniciada prevenção secundária de AVC de acordo com a tabela 2. O doente com AVC isquêmico agudo deve ser internado. No caso de AIT, está indicado o internamento hospitalar se:

- Unidade hospitalar sem capacidade para realizar consulta especializada em 24 horas;

- Unidade hospitalar sem capacidade para realizar estudo da circulação cerebral intra e extracraniana através de angio-TC ou eco-Doppler nas primeiras 24 horas;
- Doente de alto risco – ABCD2 *score* ≥ 4 , estenose significativa de grande vaso, estenose intracraniana, afasia ou paresia com duração superior a 5 minutos, AIT de repetição.

Casos particulares

- Valvulopatia mecânica: as válvulas mecânicas têm um elevado risco embólico, pelo que a decisão de suspender a anticoagulação deve ser caso a caso. Se AVC isquémico *minor*, considerar manter a anticoagulação mesmo na fase hiperaguda do AVC. Se sinais neurológicos indicativos de lesão vascular moderada a grave e/ou oclusão de grande vaso, protelar a anticoagulação 24 horas até repetição de TC-CE e decidir nessa altura.
- Dissecção arterial:
 - Extracraniana – antiagregação simples ou anticoagulação;
 - Intracraniana – antiagregação simples.
- Placas aórticas: indicação para antiagregação simples. Se placa complexa (> 4 mm espessura, e/ou componente de ateroma móvel), pode ser considerada dupla antiagregação. Sem estudos suficientes para recomendar anticoagulação.

Abordagem inicial no internamento em doente com acidente vascular cerebral isquémico:

- Nível de cuidados: doentes tratados com AVC isquémico agudo devem ser admitidos em Unidade de AVC;
- Monitorização clínica e vigilância do estado de consciência nas primeiras 24-72 horas:
 - Se agravamento clínico e/ou deterioração do estado de consciência, realizar exame de imagem urgente para excluir transformação hemorrágica ou enfarte maligno;
 - Se deterioração do estado de consciência ou disfunção bulbar com compromisso da via aérea, considerar apoio da equipa Medicina Intensiva para suporte ventilatório;
 - Se transformação hemorrágica ou enfarte maligno, considerar apoio da equipa de Neurocirurgia para craniectomia descompressiva.
- Monitorização contínua cardíaca e de sinais vitais nas primeiras 24-72 horas:
 - Perfil tensional alvo $\leq 220/120$ mmHg, ou $\leq 180/105$ mmHg se realizado rtPA-IV;
 - Vigiar presença de fibrilhação auricular ou outras arritmias;
 - Glicemia alvo de 140-180 mg/dl;
 - Temperatura < 38 °C;
- Realização de TC-CE às 24 horas após tratamento fibrinolítico e, na ausência de transformação hemorrágica significativa, iniciar AAS 100-150 mg/dia ou anticoagulação, conforme adequado;
 - Prevenção de trombose venosa profunda (HBPM em dose de profilática ou meias de compressão pneumática intermitente, em caso de contra-indicação para HBPM);
 - Avaliação de disfagia;
 - Avaliação por medicina física e reabilitação;
 - Remoção precoce da algália;
 - Levante precoce, exceto se existir doença vascular de grande vaso e/ou suspeita de mecanismo hemodinâmico para os sinais neurológicos.

Tratamento do acidente vascular cerebral hemorrágico

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Após estabilização clínica do doente, história clínica, exame neurológico e confirmação de HIC por TC-CE, considerar investigação adicional por RM-CE ou angiografia de subtração digital (DSA), em doentes selecionados com suspeita de HIC não-hipertensiva.

1. Abordagem aguda à HIC:

- Nível de cuidados:
 - Doentes com HIC devem ser admitidos em Unidade de AVC;
 - Doentes com HIC moderada a severa, hemorragia intraventricular, hidrocefalia ou HIC infratentorial deve ser considerada a transferência para centros com equipa de Neurocirurgia e, se indicado, a admissão em Unidade de Cuidados Intensivos;
- Controlo tensional:
 - HIC ligeira a moderada: PA sistólica entre 130-150 mmHg;
 - HIC extensa: não existe evidência suficiente para estabelecer uma recomendação;
 - Reduzir PA gradualmente e evitar oscilações;
- Reversão de anticoagulação:
 - Suspender anticoagulantes e/ou antiagregantes;
 - Varfarina ou outro anticoagulante antagonista da vitamina K:
 - Se INR ≥ 2 : concentrado de complexo protrombínico (CCP) (25-50 UI/kg), seguido de vitamina K (10 mg ev);
 - Se INR 1,3-1,9: CCP (10-20 UI/kg);
 - Novos anticoagulantes orais:
 - Se última toma ≤ 2 horas: carvão ativado;
 - Se inibidores fator Xa: andexanet α , de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento;
 - Se dabigatran: idarucizumab – dois administrações consecutivas de 2,5 g/50 ml ev em bólus ou perfusão ao longo de 5 a 10 minutos; considerar nova administração de 5 g/ml em caso de recorrência clinicamente significativa e tempos de coagulação prolongados (aPTT, tempo de trombina diluído [dTT] ou tempo de coagulação de ecarina [ECT]);
 - Se antídotos indisponíveis, considerar CCP (37,5-50 UI/kg);
 - Heparina: sulfato de protamina – 1 mg por cada 100 UI heparina; monitorizar aPTT 5-15 minutos e depois 2-8 horas após primeira administração;
- Redução da pressão intracraniana (PIC):
 - Elevação da cabeceira a 30° e analgesia;
 - Diurese osmótica (manitol 0,25-1 g/kg): considerar quando se pretende reduzir transitoriamente a PIC, por exemplo, até cirurgia;
- Intervenção neurocirúrgica (decisão em colaboração com a Neurocirurgia):
 - HIC ou hemorragia intraventricular com hidrocefalia e deterioração do estado de consciência: considerar monitorização da PIC e derivação ventricular externa (DVE);
 - HIC supratentorial com volume > 20-30 ml e Escala de Coma de Glasgow (GCS) entre 5 e 12: considerar evacuação de hematoma minimamente invasiva;
 - HIC supratentorial com deterioração do estado de consciência: considerar evacuação de hematoma por craniotomia;

- HIC supratentorial extensa com desvio das estruturas da linha média e deterioração do estado de consciência, ou aumento da PIC refratária ao tratamento médico: considerar craniectomia descompressiva com ou sem evacuação de hematoma;
- HIC infratentorial com deterioração do estado de consciência, compressão do tronco cerebral e/ou sinais de hidrocefalia obstrutiva, ou volume ≥ 15 mL: pre-conizar evacuação do hematoma emergente com ou sem DVE.

2. Prevenção e tratamento de complicações:

- Vigilância de sinais de aumento da PIC e herniação cerebral: alteração do estado consciência, simetria das pupilas, pupilas dilatadas e não reativas, paresias oculomotoras, agravamento de náuseas/vômitos, cefaleia e aumento da PA com redução da FC e FR (reflexo de Cushing);
- Monitorização da ocorrência de crises epiléticas: instituir fármaco antiepilético em caso de crises; ponderar EEG se alteração do estado de consciência sem outra causa identificável e suspeita de crises;
- Monitorização cardíaca contínua nas primeiras 24 a 72 horas;
- Monitorização da glicemia: tratar se glicemia $< 40-60$ mg/dl ou $> 180-200$ mg/dl;
- Monitorização da temperatura;
- Profilaxia da trombose venosa profunda: meias de compressão pneumática ou HBPM 24 a 48 horas após a instalação da HIC;
- Avaliação da disfagia;
- Avaliação pela Medicina Física e Reabilitação.

3. Reinício de anticoagulação/antiagregação:

- Se elevado risco trombótico (por exemplo, válvula mecânica): considerar o reinício precoce;
- Se FA não-valvular: considerar de forma individualizada sete a oito semanas após HIC, ponderando risco/benefício;
- Se FA e risco hemorrágico elevado: considerar encerramento do apêndice auricular;
- Se indicação para antiagregação: ponderar risco/benefício.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEIA

Quando a suspeita de hemorragia subaracnoideia (HSA) é elevada, mas a TC-CE é normal ou inconclusiva, deve ser realizada uma punção lombar após 12 horas de instalação dos sintomas para avaliar a presença de sangue ou xantocromia (por espectrofotometria) do LCR.

Após confirmação de HSA, deve ser pesquisado o local da hemorragia:

- Angio-TC: identifica aneurismas ≥ 3 mm;
- DSA: identifica aneurismas de pequenas dimensões (realizar se angio-TC negativa);
 - Se HSA não-perimesencefálica e primeira DSA negativa: repetir três semanas depois;
 - Se HSA perimesencefálica: não é necessário repetir DSA.

1. Abordagem aguda à HSA:

- Admissão em centros com Neurorradiologia de intervenção/Neurocirurgia com capacidade para intervenção urgente;
- Monitorização clínica: nível de consciência, sinais focais, crises epiléticas;
- Monitorização cardíaca contínua e de parâmetros vitais:

- Tratar HTA se PA sistólica > 180 mmHg, evitar oscilações tensionais;
- Tratar glicemia > 180 mg/dl;
- Tratar febre;
- Manutenção da euvolemia:
 - Iniciar hidratação ev – 3l/24 h de solução salina isotônica (NaCl 0,9%);
 - Algiar e quantificar balanço hídrico (que deve ser = 0);
 - Monitorizar e tratar alterações hidroeletrólíticas;
- Profilaxia da trombose venosa profunda: meias de compressão pneumática;
- Tratamento da rotura aneurismática: intervenção a ser realizada o mais cedo possível; o tratamento endovascular vs. clipagem cirúrgica deve ser discutido entre Neurorradiologia de intervenção e Neurocirurgia; o método escolhido depende da idade, tamanho, morfologia, localização, relação com outros vasos, experiência do centro e disponibilidade da equipa.

2. Prevenção e tratamento de complicações:

- Re-hemorragia: tratar precocemente a rotura aneurismática e controlar PA;
- Hidrocefalia: considerar DVE;
- Crises epiléticas: iniciar fármaco antiepilético;
- Isquemia cerebral tardia:
 - Prevenção: manter euvolemia e iniciar nimodipina 60 mg por via oral de 4 em 4 horas;
 - Monitorização de vasospasmo com Doppler transcraniano diária ou a cada dois dias;
 - Em caso de deterioração neurológica, excluir isquemia cerebral tardia por exame de imagem (TC-CE ou RM-CE) e vasospasmo sintomático por Doppler transcraniano; a DSA pode ser considerada em caso de necessidade de intervenção endovascular;
- Hiponatremia:
 - *Cerebral salt wasting syndrome*: solução salina hipertônica (1,5-3%) e fludrocortisona 0,2-0,4 mg de 12 em 12 horas;
 - SIADH: restrição hídrica e diuréticos de ansa.

PROGNÓSTICO

1. **AVC isquêmico/AIT** – a taxa de mortalidade é maior nas primeiras semanas após o evento, podendo chegar aos 20-50%. A morbidade e a incapacidade sequelares são variáveis. Entre 10 e 15% dos doentes são institucionalizados. O risco de recorrência de AVC é de 10% no primeiro ano e 5% ao ano nos anos seguintes. No caso dos AIT, o risco de AVC é 5% às 48 horas e 17% aos três meses.
2. **HIC** – a taxa de mortalidade aos 30 dias é de cerca de 40%. O risco de recorrência depende da localização de HIC, idade, presença, número e localização de micro-hemorragias, presença de siderose superficial cortical difusa, HTA mal controlada, raça negra e presença dos alelos APOE ε2 e ε4.
3. **HSA** – a taxa de mortalidade varia entre 20 e 60%. O risco de re-hemorragia é maior nas primeiras 72 horas (50-90% casos ocorre nas primeiras 6 horas). As escalas clínicas *World Federation of Neurological Surgeons Scale* (WFNSS) e Hunt and Hess dão informação relativamente ao prognóstico clínico. A escala radiológica modificada de Fisher permite estimar a probabilidade de vasospasmo e de isquemia cerebral tardia (Tabela 3).

Tabela 3. Escalas de prognóstico de HSA

World Federation of Neurological Surgeons Scale			Hunt and Hess Scale		Modified Fisher Scale		
Grau	GCS	EN	Grau	EN	Grau	HSA	HIV
1	15	Sem déficit motor	1	Vigil, sem envolvimento pares cranianos ou défices motores, cefaleia ligeira, rigidez da nuca ausente ou mínima	0	Ausente	Ausente
2	13-14	Sem déficit motor	2	Vigil, sem défices motores, ± envolvimento pares cranianos, cefaleia moderada a grave, rigidez da nuca	1	Fina	Ausente
3	13-14	Com déficit motor	3	Confusão e letargia, ± sinais neurológicos focais	2	Fina	Presente
4	7-12	± déficit motor	4	Estupor, com sinais neurológicos focais	3	Espessa	Ausente
5	3-6	± déficit motor	5	Coma, posturas anormais ou sem resposta motora	4	Espessa	Presente

GCS: Glasgow Coma Scale, EN: exame neurológico, HSA: hemorragia subaracnoideia, HIV: hemorragia intraventricular.

BIBLIOGRAFIA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century - A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. 2009;40:2276-93.
3. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy S, Newman NJ. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier. 8th Edition's. 2021;2:964-1043.
4. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795-820.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Alonso A, Beaton AZ. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-e639. Doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
6. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979-84. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
7. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6, Neurocritical Care):1623-57.
8. Steiner S, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93-112. doi: 10.1159/000346087.
9. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:e344-e418
10. Rabinstein A. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(2, cerebrovascular disease):268-86.

11. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gasecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX.
12. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
13. Ma H, Campbell B, Parsons M, Churilov L, Levi C, Hsu C, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380:1795-803.
14. Campbell B, Ma H, Ringleb P, Parsons M, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4,5-9h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
15. Diener H, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *International Journal of Stroke*. 2017;0(0):1-4.
16. Lee H-L, Kim J-T, Lee JS, Park M-S, Choi K-H, Cho K-H, et al. Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Mild-to-Moderate Acute Ischemic Stroke According to the Risk of Recurrent Stroke: An Analysis of 15 000 Patients From a Nationwide, Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(11): e006474. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006474
17. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, Pezzini A, Koga M, Bersano A, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection *Eur Stroke J*. 2021;6(3):XXXIX-LXXXVIII. doi: 10.1177/23969873211046475
18. Fonseca AC, Merwick A, Dennis M, Ferrari J, Ferro JM, Kelly P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of transient ischaemic attack. *European Stroke Journal*. 2021;6(2): CLXIII-CLXXXVI.
19. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guidelines for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:00-00.
20. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, Lal J, Ovesen C, Purrucker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*. 2019;4(4):294-306. Doi: 10.1177/2396987319849763
21. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Kljin CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9:167-76.

Trombose venosa cerebral

SOFIA RODRIGUES, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

A trombose venosa cerebral (TVC) é menos frequente que o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou hemorrágico, no entanto o seu reconhecimento tem vindo a aumentar, sobretudo devido a um maior grau de suspeição e ao uso crescente dos métodos de imagem. Raramente tem uma apresentação hiperaguda e pode ter diversas apresentações clínicas.

EPIDEMIOLOGIA

Incidência anual de 0,22 a 1,57 por 100.000 por ano. Mais frequente nas mulheres, num *ratio* de 3:1, em provável relação com o risco acrescido associado à gravidez, puerpério e toma de contraceptivos orais. Afeta adultos com uma média de idade de 37 anos.

FISIOPATOLOGIA

Parcialmente desconhecida, sendo propostos dois mecanismos distintos: trombose das veias cerebrais e seios duros com obstrução da drenagem, levando a lesões parenquimatosas e aumento da pressão capilar e venosa com disrupção da barreira hematoencefálica; oclusão dos seios venosos com diminuição da absorção de líquido cefalorraquidiano (LCR) e aumento da pressão intracraniana.

ASPETOS CLÍNICOS

Cefaleia é o sintoma mais frequente, podendo ocorrer isoladamente ou preceder outros sintomas. As características podem ser variáveis. Geralmente, o início é gradual mas pode ser explosivo e mimetizar hemorragia subaracnoideia. A localização da cefaleia não tem relação com o seio trombosado. Quando associada a hipertensão intracraniana, pode haver agravamento da cefaleia com decúbito, náuseas e vômitos, alterações visuais e papiledema.

A TVC pode acompanhar-se de sinais focais, crises epiléticas e alteração do estado de consciência, dependendo da gravidade, localização e da presença de isquemia ou hemorragia.

DIAGNÓSTICO

Imagiológico – RM-CE com veno-RM ou TC-CE com veno-TC

- Demonstração de ausência de fluxo e presença de trombo intraluminal:
 - Sinais diretos em TC-CE – sinal do triângulo denso (hiperdensidade triangular no seio longitudinal superior), sinal da corda (hiperdensidade espontânea ao longo

Tabela 1. Fatores de risco para TVC

Transitórios	Permanentes
<ul style="list-style-type: none"> - Infecções SNC, ORL e sistêmicas - Gravidez e puerpério - Desidratação - Precipitantes mecânicos – TCE, PL, procedimentos neurocirúrgicos - Fármacos – contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição, asparaginase, tamoxifeno, glucocorticóides 	<ul style="list-style-type: none"> - Doenças inflamatórias – LES, Behçet, granulomatose com poliangiite, DII, sarcoidose - Neoplasias – SNC, tumores sólidos extra-SNC, hematológicos - Estados protrombóticos genéticos ou adquiridos – déficit proteína C, S e antitrombina, mutação gene G20210A protrombina, SAAF, doenças mieloproliferativas, síndrome nefrótico, HPN, hiperhomocisteinemia - Policitemia, trombocitopenia, anemia grave - Fístula dural - Doença tireoideia
<p>SNC: sistema nervoso central; ORL: otorinolaringológicas; TCE: traumatismo craniocéfálico; PL: punção lombar; LES: lúpus eritematoso sistêmico; DII: doença inflamatória intestinal; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolipídico; HPN: hemoglobinúria paroxística noturna.</p>	

do seio transversal), sinal do delta vazio (defeito de preenchimento no seio longitudinal superior visível em veno-TC);

- Sinais indiretos em TC-CE – captação de contraste da foice e tenda do cerebelo, dilatação venosa, anomalias parenquimatosas;
- Identificação/exclusão de complicações associadas à TVC: isquêmicas (enfarte venoso e edema difuso) ou hemorrágicas, presentes em 60-80% dos doentes.

Etiológico

- Identificação de fatores de risco transitórios ou permanentes (Tabela 1);
- Estudo de trombofilias – recomendado em doentes com elevada probabilidade, nomeadamente em doentes com história pessoal ou familiar de trombose venosa, idade jovem, TVC sem fator de risco transitório ou permanente.

TRATAMENTO

1. Tratamento antitrombótico agudo – recanalizar seio/veia ocluídos, prevenir propagação do trombo, tratamento estado protrombótico subjacente:
 - Heparina de baixo peso molecular (HBPM) – 1 mg/kg subcutânea, de 12/12 horas;
 - Heparina não-fractionada – doentes com contra-indicação para HBPM (por exemplo, insuficiência renal) ou que possam necessitar de reversão rápida da anticoagulação (por exemplo, necessidade de neurocirurgia).
 - A presença de enfarte venoso hemorrágico, hemorragia intracerebral ou hemorragia subaracnoideia isolada não contraindicam anticoagulação na TVC.
2. Tratamento endovascular – considerar apenas em casos com deterioração neurológica progressiva apesar da anticoagulação adequada, embora evidência muito limitada.
3. Tratamento de complicações:
 - Hipertensão intracraniana:
 - PL terapêutica – pode ser considerada pelo potencial efeito benéfico na perda visual e/ou cefaleia;
 - Acetazolamida – pode ser considerada na cefaleia severa ou risco de perda visual;

- Corticosteróides – considerar apenas em doentes com doença de Behçet ou outra doença inflamatória;
- Craniectomia descompressiva – considerar em doentes com TVC aguda e lesão parenquimatosa ocupante espaço com risco de herniação cerebral;
- Crises epiléticas – iniciar fármaco antiepilético, não existe evidência para tratamento profilático;
- Infecções.

PREVENÇÃO

1. Tratamento antitrombótico após fase aguda:
 - Varfarina (INR alvo 2-3) ou dabigatrano (150 mg 2 id);
 - Se neoplasia ou gravidez e puerpério – HBPM;
 - Se insuficiência renal – varfarina.
2. Suspensão de terapêuticas hormonais combinadas, particularmente em mulheres com história prévia de TVC.

Duração da anticoagulação – não existe evidência suficiente para fazer uma recomendação mas, regra geral, deve manter-se no mínimo por três meses. De acordo com a estratificação do risco individual, pode-se fazer anticoagulação:

- 3 a 6 meses – se TVC associada a fator de risco transitório;
- 6 a 12 meses – se TVC não-provocada;
- Indefinidamente – se TVC recorrente, tromboembolismo venoso após TVC, TVC associada a trombofilia severa (mutação homozigótica G20210A do gene da protrombina, mutação homozigótica fator V Leiden, deficiências proteína C, S ou anti-trombina, trombofilias combinadas ou SAAF).

PROGNÓSTICO

Geralmente favorável, existindo recuperação completa em 79% dos doentes. O risco de recorrência é de 2 a 7%. A morte ocorre em 5% na fase aguda, tendo como principal causa a herniação transtentorial secundária a lesões hemorrágicas de grandes dimensões.

Preditores de mortalidade aos 30 dias: alteração estado consciência, TVC do sistema venoso profundo, hemorragia hemisfério direito, lesões da fossa posterior. Após fase aguda, mortalidade maioritariamente relacionada com doenças subjacentes;

Preditores mau prognóstico a longo prazo: infecção SNC, neoplasias, TVC sistema venoso profundo, lesões hemorrágicas, GCS < 9 à admissão, alterações estado consciência, idade > 37 anos, género masculino.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (Venoport). Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(3):177-82.
2. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cantú C, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009;40(7):2356-61.
3. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S238-44.
4. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1998.
5. de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ.* 1998;316(7131):589-92.

6. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-13.
7. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1457-65.
8. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015;46(5):1263-8.
9. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-70.
10. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J. Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. results of the VENOPORT study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(4):272-8.

Síndrome de encefalopatia reversível posterior

GONÇALO CABRAL, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

A síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) é uma entidade clínico-radiológica caracterizada por disfunção neurológica aguda associada a edema cerebral vasogénico subcortical reversível, envolvendo predominantemente a região parieto-occipital bilateralmente.

EPIDEMIOLOGIA

A idade média de ocorrência é de 45 anos, embora possa surgir em qualquer faixa etária. Na idade adulta existe uma preponderância do sexo feminino, mesmo excluindo os casos relacionados com eclâmpsia.

FISIOPATOLOGIA

Pode resultar de disrupção dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral e/ou de disfunção endotelial, desencadeados, respetivamente, por subida significativa ou abrupta da pressão arterial ou por libertação de toxinas endógenas (por exemplo, citocinas inflamatórias nas doenças autoimunes ou sépsis) ou exógenas (por exemplo, quimioterapia ou fármacos imunossuppressores). Ambos os mecanismos fisiopatológicos levam a disfunção da barreira hematoencefálica e a edema vasogénico.

ETIOLOGIA

A tabela 1 mostra as patologias que podem desencadear ou estar associadas a PRES.

ASPETOS CLÍNICOS

A PRES desenvolve-se de forma aguda ou subaguda, em várias horas ou dias, e os sintomas dependem da região envolvida. As principais manifestações clínicas são encefalopatia, crises epiléticas, cefaleia e alterações visuais (visão desfocada, defeito de campo visual, cegueira cortical, alucinações). A cefaleia é geralmente difusa e de início progressivo, pelo que a presença de cefaleia explosiva deve fazer suspeitar de síndrome de vasoconstricção cerebral reversível (RCVS) concomitante. Também podem surgir sinais focais (por exemplo, afasia, hemiparesia).

DIAGNÓSTICO

As características clínicas e imagiológicas são inespecíficas, sendo um diagnóstico de exclusão. Suspeitar quando existem:

Tabela 1. Patologias frequentemente associadas a PRES

Patologias	Exemplos
Doenças hipertensivas	Encefalopatia hipertensiva, HTA essencial, feocromocitoma, aldosteronismo primário
Doenças renais	Doenças glomerulares, doenças túbulo-intersticiais, agudas ou crônicas
Doenças hematológicas	Anemia de células falciformes, SHU, PTT
Doenças autoimunes	LES, granulomatose com poliangiite, esclerodermia, poliarterite nodosa
Doenças obstétricas	Pré-eclâmpsia, eclâmpsia
Fármacos imunossupressores ou citotóxicos	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, citarabina, cisplatina, vincristina, bevacizumab, gencitabina, tocilizumab, hidroxicloroquina, imunoglobulina
Outras doenças sistêmicas	Choque, sépsis

HTA: hipertensão arterial; SHU: síndrome hemolítico-urêmica; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; LES: lúpus eritematoso sistêmico.

- Pelo menos, um dos seguintes sintomas neurológicos agudos – encefalopatia, crises epiléticas, cefaleia, perturbação visual ou outros sinais focais;
- Um ou mais fatores de risco – HTA grave ou flutuações da pressão arterial, falência renal, tratamento imunossupressor ou quimioterapia, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, doença autoimune;
- Achados imagiológicos típicos (Figuras 1 e 2):
 - Edema vasogênico frequentemente bilateral e predominantemente posterior;
 - Padrão imagiológico mais típico é o parietoccipital; outros padrões descritos – barreira holohemisférica, sulco frontal superior, subcortical (tálamo ou gânglios da base) ou infratentorial (mais atípico).

Além destas alterações, 15-30% dos doentes apresentam lesões com restrição à difusão que tipicamente não respeitam território de vaso, 40% apresentam captação leptomenígea e 10-25% apresentam hemorragias intracranianas. O estudo angiográfico pode mostrar a presença concomitante de vasoconstricção, sugerindo sobreposição com RCVS. Da mesma forma, estão descritos padrões imagiológicos de PRES em cerca de 17-38% dos doentes com RCVS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Depende da manifestação clínica e das características imagiológicas. Alguns exemplos:

- Doenças cerebrovasculares – RCVS, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico (particularmente da circulação posterior), *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL), *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* (MELAS), vasculite SNC, trombose venosa cerebral, leucoaraiosis;
- Doenças desmielinizantes/autoimunes – primárias do SNC (esclerose múltipla, encefalomielite desmielinizante aguda), secundárias a doenças sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet);
- Doenças infecciosas – leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalite herpética, outras encefalites infecciosas;
- Doenças associadas a neoplasias – tumores primários do SNC (linfoma, glioblastoma), metástases cerebrais, doença desmielinizante associada a quimioterapia, encefalopatia pós-radioterapia, encefalite autoimune/paraneoplásica;

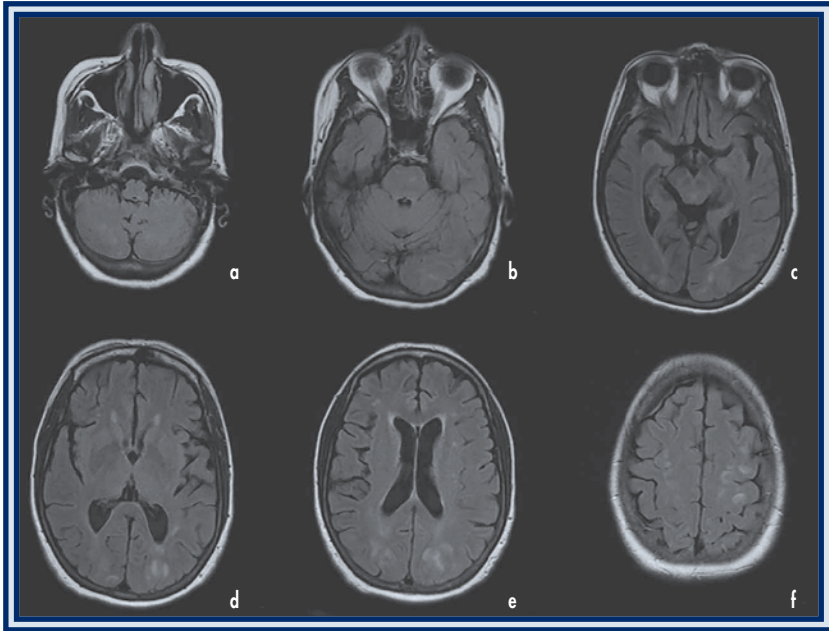


Figura 1. Doente de 30 anos com padrão imagiológico sugestivo de PRES após quimioterapia. RM-CE: (T2/ FLAIR) mostra lesões hiperintensas no cerebelo (a), protuberância (b), lobos occipitais (c, d), parietais (e) e frontais (f).

- Doenças tóxicas/metabólicas – leucoencefalopatia tóxica (por exemplo, heroína), síndrome de desmielinização osmótica.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico. Dado que as alterações clínicas e imagiológicas são reversíveis quando a causa está controlada, a prioridade é a sua identificação e resolução. Dependendo da gravidade e evolução clínica, considerar admissão em Unidade de Cuidados Intensivos.

Algumas considerações terapêuticas:

- HTA – não existem recomendações sobre os fármacos anti-hipertensores a serem usados, mas existe alguma tendência para usar bloqueadores dos canais de cálcio pelo seu efeito vasodilatador; recomenda-se:
 - Internar em unidade com monitorização contínua de pressão arterial (PA);
 - Reduzir gradualmente a PA (cerca de 25% nas primeiras três a quatro horas);
 - Evitar a redução abrupta ou oscilação da PA, ou hipotensão arterial;
- Crises epiléticas – tratar perante crises recorrentes, lesão cerebral estabelecida e/ou alterações no eletroencefalograma que se associem a baixo limiar para crises, ou ainda em doentes com alteração do estado de consciência com suspeita de estado de mal epilético não-convulsivo; a escolha do fármaco antiepilético e a duração

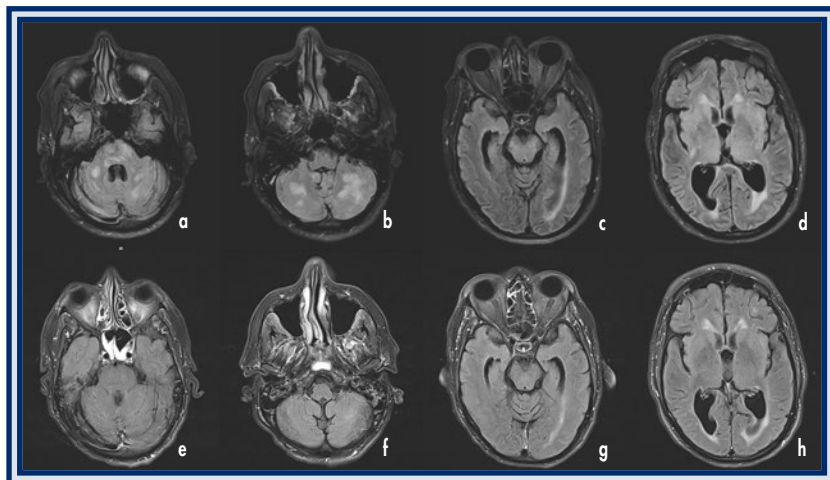


Figura 2. Homem admitido por quadro de encefalopatia associado a HTA grave e de difícil controle. RM-CE (T2/ FLAIR) à admissão (figuras a-d): múltiplas alterações hiperintensas localizadas no tronco, pedúnculos cerebelosos e cerebelo bilateralmente (a, b) e regiões parieto-occipitais bilaterais (c, d). RM-CE ao 14º dia: melhoria franca das alterações de sinal, principalmente a nível infratentorial (e, f).

do tratamento não está estabelecida; na pré-eclâmpsia ou eclâmpsia está recomendado o sulfato de magnésio ev;

- Cefaleia – analgesia.

PROGNÓSTICO

Geralmente reversível e com evolução clínica e imagiológica favoráveis, no entanto cerca de 10-20% dos doentes permanecem com sequelas. A mortalidade está reportada em 3-6% dos casos, geralmente atribuível a complicações como hemorragia intracraniana, edema da fossa posterior e compressão do tronco cerebral ou hidrocefalia aguda, edema cerebral difuso ou aumento da pressão intracraniana. A causa subjacente, o tempo até ao tratamento e as características imagiológicas são fatores que afetam o prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Fugate J, Rabinstein A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14:914-25. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8.
2. Pilato F, Distefano M, Calandrelli R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Clinical and Radiological Considerations. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(34). doi: 10.3389/fneur.2020.00034.
3. Liman T, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr. Opin. Neurol*. 2019;32:25-35. doi:10.1097/WCO.0000000000000640.
4. Gewirtz A, Gao V, Parauda S, Robbins M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. 2021;25:19. doi: 10.1007/s11916-020-00932-1.
5. Hinduja A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical Features and Outcome. *Front. Neurol*. 2020;11:71. doi: 10.3389/fneur.2020.00071.

6. Anderson RC, Patel V, Bahaei N, Liu C, Rajamohan A, Shiroishi M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11(463). doi: 10.3389/fneur.2020.00463.
7. Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;404:72-9. doi: 10.1016/j.jns.2019.07.018.
8. Fischer M, Schumtzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Neurol*. 2017;264: 1608-16. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8.
9. Miller J, Suchdev K, Jayaprakash N, Hrabec D, Sood A, Sharme S, et al. New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Current Hypertension Reports*. 2018;20:13. doi: 10.1007/s11906-018-0813-y.

Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível

GONÇALO CABRAL, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

A síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (RCVS, do inglês *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*) é uma síndrome clínica e radiológica, cujas principais manifestações incluem cefaleia explosiva e documentação de vasoconstrição segmentar, que resolve espontaneamente. A RCVS não é uma entidade única mas, sim, a apresentação comum de várias patologias caracterizadas por vasoconstrição reversível da vasculatura cerebral, como a síndrome Call-Fleming ou a angiopatia pós-parto.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência é desconhecida. A RCVS afeta geralmente doentes entre os 20-50 anos de idade, contudo qualquer faixa etária pode ser afetada. É geralmente mais comum no sexo feminino, sendo que a apresentação nos homens tende a ser uma década mais cedo do que nas mulheres (quarta vs. quinta década de vida).

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia permanece desconhecida, contudo alterações transitórias do tônus vascular que levam a vasoconstrição, provocadas por descarga neuronal espontânea ou impulsionadas pelos vasos, parecem ser o mecanismo chave fisiopatológico. A desregulação do tônus pode ser induzida pela hiperatividade do tônus simpático, disfunção endotelial e *stress* oxidativo. Por outro lado, uma explicação anatómica proposta para a vasoconstrição e a cefaleia é que a vasculatura arterial cerebral é densamente inervada por aferências sensitivas da primeira divisão do nervo trigêmeo e raiz dorsal do segundo nervo cervical.

ETIOLOGIA

A RCVS pode ocorrer sem claro fator desencadeante, contudo, pelo menos, 30-60% dos casos são secundários a um fator precipitante identificável (Tabela 1). O intervalo de tempo entre a exposição ao fator precipitante e o desenvolvimento da RCVS pode ser variável (desde poucos dias até vários meses). Os principais fatores reportados incluem agentes farmacológicos vasoativos e o estado pós-parto (correspondendo a mais de 50% dos casos). A RCVS tem vindo a ser ainda relacionada com história de enxaqueca e disseção arterial cervical, mas é incerto se esta última representa uma causa ou complicação da síndrome.

Tabela 1. Fatores precipitantes e condições associadas à RCVS

Pós-parto	Associado ou não com substâncias vasoativas; pré-eclâmpsia/eclâmpsia
Fármacos vasoativos	Drogas tóxicas – canábis, cocaína, ecstasy, anfetaminas, LSD Antidepressivos – SSRI, SNRI α -simpatomiméticos – descongestionantes nasais, noradrenalina, triptanos Derivados ergotamínicos – bromocriptina, patch nicotina, ginseng, binge drinking
Tumores secretores de catecolaminas	Feocromocitoma, tumores carcinóides brônquicos, tumores glômicos
Derivados sanguíneos ou Imunossupressores	Tacrolimus, ciclofosfamida, eritropoietina, imunoglobulina, transfusão glóbulos vermelhos, interferão- α
Doença vascular	Disseção arterial cervical, aneurisma intracraniano sem ruptura, TVC
Procedimentos cirúrgicos	Enderarterectomia carotídea, procedimentos endovasculares, cirurgia cabeça e pescoço
Outros	Hipercalcemia, porfiria, anemia hemolítica, PTT, LES, SAAF, TCE, HSD espinhal, hipotensão do líquor, intoxicação por fenitoína

SSR: selective serotonin reuptake inhibitors; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TVC: trombose venosa cerebral; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolipídico; TCE: traumatismo cranioencefálico; HSD: hematoma subdural.

ASPETOS CLÍNICOS

A cefaleia é a principal manifestação, podendo ser a única. O seu início é agudo, com máximo de intensidade na instalação (*thunderclap headache*), semelhante à ruptura aneurismática. Esta cefaleia é geralmente intensa, bilateral, podendo associar-se com sintomas acompanhantes de náuseas, vômitos, fotofobia ou sonofobia. A duração da dor geralmente é curta (uma a três horas), contudo pode ser variável. Habitualmente é relatado pelo menos um fator precipitante (por exemplo, atividade sexual, esforço físico, manobra de Valsalva ou *stress* emocional). Em alguns casos, a cefaleia é mais progressiva e de intensidade menos severa, mas a ausência de cefaleia é uma exceção. A cefaleia explosiva pode recorrer durante uma a quatro semanas, sendo esta uma pista importante para a suspeição diagnóstica de RCVS. Para além da cefaleia, estes doentes podem apresentar défices focais, transitórios ou persistentes, nomeadamente alterações visuais, sensitivas, afasia ou défice motor, ou crises epiléticas. Sintomas persistentes, incluindo hemiparesia, afasia, hemianopsia ou cegueira cortical sugerem AVC.

As manifestações clínicas tipicamente seguem um curso agudo e autolimitado, com resolução sintomática em três semanas e sem novos sintomas após um mês. Por definição, há resolução da vasoconstrição em três meses. Raramente, a vasoconstrição (particularmente se severa e prolongada) pode não reverter totalmente.

DIAGNÓSTICO

Critérios de diagnóstico:

- Cefaleia aguda e severa com ou sem défices neurológicos ou crises epiléticas;
- Curso monofásico sem novos sintomas após um mês do início dos sintomas;
- Vasoconstrição segmentar das artérias cerebrais documentada por angiografia, angio-TC ou angio-RM;
- Sem evidência de HSA aneurismática;

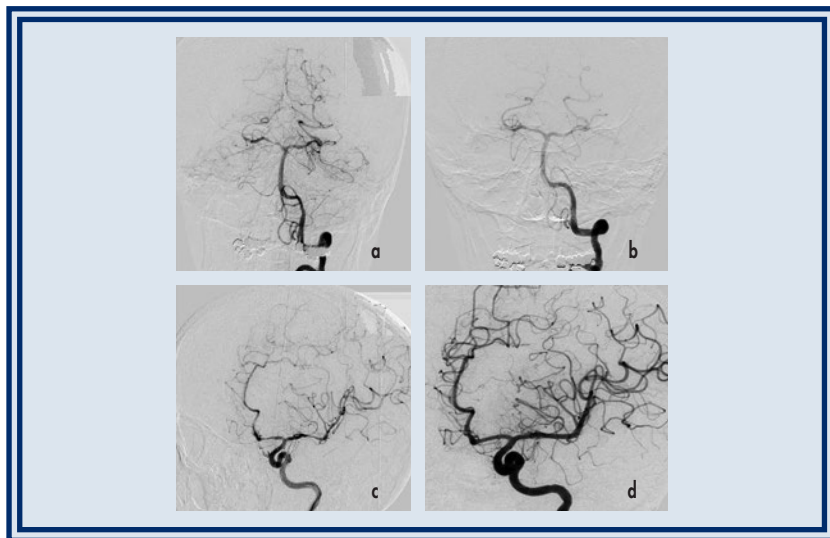


Figura 1. Doente de 30 anos com RCVS pós-parto. Angiografia ao terceiro dia: estenoses focais dos segmentos P1 (a), estenoses focais dos segmentos A1 e M1 à esquerda (c). Angiografia às oito semanas: resolução das estenose focais (b, d).

- Estudo citoquímico normal ou quase normal (proteínas < 100 mg/dl, leucócitos < 15 células/ μ l);
- Normalização completa ou quase completa da vasculatura cerebral arterial por estudo angiográfico de *follow-up*, dentro de um período de três meses desde o início dos sintomas.

Para o diagnóstico de RCVS é fundamental o estudo angiográfico, por método convencional (método *gold-standard*) ou por métodos indiretos (TC ou RM), para documentação de vasoconstrição. As irregularidades no calibre afetam principalmente a circulação anterior (mas também pode afetar a posterior) e são sobretudo bilaterais e difusas. O período de vasoconstrição máximo é atingindo aos 16 dias de clínica. Se for realizado de forma muito precoce, o estudo angiográfico pode ser normal e nesses casos deve ser repetido. O diagnóstico de RCVS só é confirmado quando há documentação da reversibilidade da vasoconstrição, num período de três meses (Figura 1).

O estudo imagiológico por TC ou RM pode demonstrar alterações em 12-81% dos doentes (Figura 2), sendo que as alterações mais típicas são:

- HSA da alta convexidade (altamente sugestivo);
- Hemorragia intraparenquimatosa, geralmente de localização lobar;
- Lesões isquêmicas, sobretudo em territórios barreira;
- Padrão de edema cerebral reversível, manifestando-se como PRES.

O estudo por Doppler transcraniano é útil para monitorizar a vasoconstrição cerebral. A biópsia cerebral não está recomendada, estando reservada somente nos casos de suspeita de vasculite.

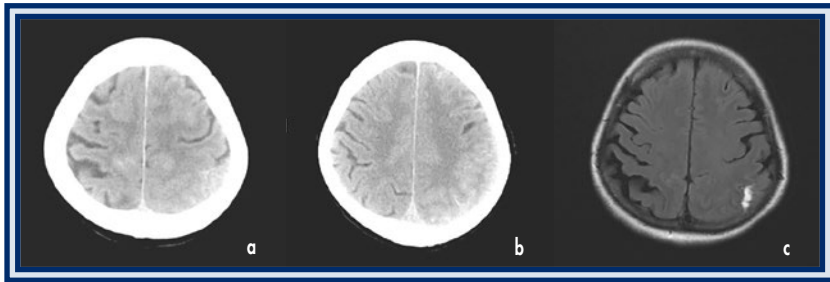


Figura 2. Lesões encontradas em doentes com RCVS. TC-CE (a, b) demonstrando HSA da alta convexidade parietal esquerda e frontal direita, numa doente com 51 anos, admitida no SU por cefaleia explosiva, cujo diagnóstico final foi de RCVS. RM-CE (T2/FLAIR): HSA parietal esquerda (c).

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de RCVS

Cefaleia severa e complicações hemorrágicas	HSA aneurismática, hemorragia intracraniana, hemorragia intraventricular, hemorragia subdural aguda, apoplexia pituitária
Cefaleia severa e complicações isquémicas ou hemorrágicas	Disseção arterial cervical, TVC, vasculite do SNC, HSA aneurismática com vasospasmo
Cefaleia severa com pleocitose no estudo do LCR	Vasculite SNC, meningite
Cefaleia grave com estudo por TC ou LCR normal ou quase normal	Disseção arterial cervical, TVC, PRES sem evidência de vasoconstrição, aneurisma sintomático sem evidência de HSA, hipotensão intracraniana espontânea
HSA: hemorragia subaracnoideia; TVC: trombose venosa cerebral; SNC: sistema nervoso central; LCR: líquido cefalorraquidiano; PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome.	

Na investigação complementar deve ser incluído ainda estudo analítico extenso, estudo toxicológico e ainda pesquisa de ácido vanilmandélico e ácido 5-hidroxiindolacético para exclusão de feocromocitoma. O estudo do LCR pode apresentar alterações em até 60% dos doentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entidades que se apresentam por sintomas de cefaleia severa e/ou características radiológicas de vasoconstrição reversível (Tabela 2).

TRATAMENTO

As recomendações atuais baseadas em estudos retrospectivos incluem:

- Suspensão de todos os precipitantes exógenos, incluindo fármacos vasoconstritores;
- Repouso no leito e evicção de esforços físicos, atividade sexual, manobras Valsalva ou outros *triggers* que possam estar relacionados, por alguns dias a semanas, consoante a gravidade dos sintomas;

- Tratamento sintomático: analgesia, medicação antiepilética, monitorização da PA e tratamento da HTA;
- Casos graves: monitorização em unidades de cuidados intensivos;
- Fármacos: bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipina, verapamil) e sulfato magnésio. Os primeiros parecem promover um alívio sintomático. Geralmente, a duração do tratamento é de 4-12 semanas. Contudo este grupo farmacológico não demonstrou ter influência na evolução da vasoconstrição ou nas outras complicações da RCVS (AVC isquémico ou hemorrágico). Estes fármacos devem ser usados com precaução, para evitar diminuição abrupta da TA. Em casos graves de vasoconstrição ou em caso de sinais de progressão clínica, a administração intra-arterial nimodipina, epoprostenol (vasodilatadores) ou a técnica por angioplastia por balão podem ser alternativas, mas a indicação e eficácia destes tratamentos mantém-se pouco claras, havendo risco de lesão por reperfusão bem como existência de recorrência da vasoconstrição. A corticoterapia não está recomendada.

PROGNÓSTICO

A maioria dos doentes apresentam uma excelente recuperação em dias-semanas, sem aparentes sequelas. A recorrência da síndrome parece ser rara. O prognóstico a longo prazo é determinado pela ocorrência de AVC (isquémico ou hemorrágico) que são as principais complicações desta síndrome. Cerca de 1-5% dos doentes desenvolvem um curso fulminante, sobretudo durante o período da gravidez ou período pós-parto, em relação com enfartes multifocais, hemorragia intracraniana e edema extenso. Fatores de mau prognóstico incluem sinais focais neurológicos na apresentação inicial, rápido declínio clínico ou alterações imagiológicas desde início.

BIBLIOGRAFIA

1. Pilato F, Distefano M, Calandrelli R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Clinical and Radiological Considerations. *Frontiers in Neurology*. 2020;11(34). doi: 10.3389/fneur.2020.00034.
2. Qubty W, Irwin S, Fox C. Review on the Diagnosis and Treatment of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome in Children and Adolescents. *Semin. Neurol.* 2020;40(3):294-302. doi: 10.1055/s-0040-1702942.
3. Miller T, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(8):1392-9. Doi: 10.3174/ajnr. A4214.
4. Burton T, Bushell C. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Diagnostic Imaging Review. *Stroke.* 2019;50:2253-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024416.
5. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11:906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
6. Shimoyama T, Uchino K, Hajj-Ali R. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: an Update of Recent Research. *Current Treatment Options in Rheumatology.* 2020; 6:55-70. Doi: 10.1007/s40674-020-00137-y.
7. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral Vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol.* 2009;9:256-67. doi: 10.1136/jnnp.2009.187856.
8. Miller T, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 2: Diagnostic Work-Up, Imaging Evaluation, and Differential Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(9):1580-8. doi.org/10.3174/ajnr. A4215.

Encefalopatia hipóxico-isquêmica

MANUEL MACHADO, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

Lesão cerebral difusa resultante da interrupção ou redução severa do fluxo sanguíneo cerebral, normalmente em consequência de paragem cardíaca ou de um estado de hipoxemia severa, como asfixia ou intoxicação.

FISIOPATOLOGIA

Em consequência de fluxo sanguíneo cerebral insuficiente, observa-se perda de consciência segundos após uma paragem cardíaca. As reservas de oxigénio neuronais desaparecem em aproximadamente 20 segundos, e as reservas de glucose e adenosina trifosfato esgotam-se em apenas 5 minutos, levando a lesão neuronal irreversível por mecanismo fisiopatológico multifatorial.

ASPETOS CLÍNICOS

A apresentação clínica é heterogénea. O doente pode apresentar-se em coma e ter evolução variável para morte cerebral, estado de vigília não-reativa (disfunção cortical, estando preservadas as funções do tronco cerebral), estado de consciência mínima (preservação parcial de consciência manifestada através de comportamentos reprodutíveis, tais como o cumprimento de ordens simples), ou ter recuperação com ou sem défices neurológicos.

Os doentes podem ainda apresentar um estado de mal epiléptico mioclónico, definido como mioclonias contínuas e vigorosas envolvendo os músculos da face, dos membros e abdominais. As mioclonias podem ser sensíveis ao toque e/ou ao som, e envolver os músculos do diafragma, interferindo com a ventilação.

Em contexto agudo, o exame neurológico deve contemplar:

- Escala de Coma de Glasgow;
- Presença ou ausência de movimentos espontâneos;
- Resposta motora ao estímulo verbal, toque e álgico;
- Simetria das pupilas, tamanho e resposta à luz;
- Função dos restantes nervos cranianos, incluindo reflexos córneos, oculocefálicos, oculoestibulares e faríngeo;
- Padrão respiratório (espontâneo, atáxico, etc.).

Devem ser identificados fatores que possam influenciar o estado de consciência, tais como medicação (por exemplo, anticolinérgicos, sedativos, curarizantes), alterações

Tabela 1. Exames complementares de diagnóstico e sua utilidade clínica

Exames complementares de diagnóstico	Utilidade clínica
Eletroencefalograma	Valor prognóstico: – Supressão do ritmo de base com descargas periódicas contínuas e padrão de surto supressão – mau prognóstico (sensibilidade de 50%, especificidade de 100%); – Ritmo de base mantido com reatividade mantida – bom prognóstico.
Monitorização eletroencefalográfica contínua	Deteção de crises epilépticas subclínicas e estados de mal não-convulsivos.
Potenciais evocados somatossensitivos	Valor prognóstico: – Ausência bilateral de potenciais corticais entre o 1.º e 3.º dia após PCR – mau prognóstico (especificidade quase 100%).
Biomarcadores no soro (enolase neuroespecífica)	Valor prognóstico: – Níveis elevados – mau prognóstico (limitações na interpretação prognóstica)
Neuroimagem	Valor prognóstico: – TC-CE – presença de edema – mau prognóstico (na fase aguda é muitas vezes normal); – RM-CE – estudo de difusão é particularmente sensível à isquemia e o mapa ADC pode traduzir uma medida quantitativa da lesão cerebral.

PCR: paragem cardiorrespiratória; TC-CE: tomografia computadorizada crânio-encefálica; RM-CE: ressonância magnética crânio-encefálica; ADC: coeficiente de difusão aparente.

metabólicas ou doença sistémica (por exemplo, alterações hidroeletrólíticas, disfunção de órgão) e hipotermia.

DIAGNÓSTICO

Os exames complementares de diagnóstico têm valor prognóstico. A tabela 1 mostra a sua utilidade clínica no contexto da encefalopatia hipóxico-isquémica.

TRATAMENTO

Medidas de suporte e preventivas são centrais na abordagem a estes doentes:

- Prevenção de infeção nosocomial;
- Prevenção do tromboembolismo venoso e úlcera de stress;
- Controlo da pressão arterial para pressão arterial média entre 65 e 80 mmHg;
- Prevenção da hiperglicemia.

A hipotermia induzida (temperatura de 32-34 °C) após paragem cardíaca parece ter impacto positivo na evolução neurológica, podendo ser equacionada em casos particulares.

PROGNÓSTICO

A abordagem ao prognóstico deverá combinar o exame neurológico, os exames complementares de diagnóstico e o contexto clínico geral.

Embora seja variável, a lesão cerebral após paragem cardíaca é frequentemente grave, levando a maior parte dos doentes à morte ou a um estado comatoso nas primeiras

24 horas. Dos sobreviventes, apenas uma pequena percentagem apresenta recuperação neurológica completa aos 30 dias após o evento.

Existem sinais clínicos com especial valor preditivo:

- Sinais de bom prognóstico:
 - Despertar precoce após a reanimação cardiopulmonar;
 - Localizar o estímulo da dor ou capacidade para cumprir ordens.
- Sinais de mau prognóstico:
 - Pupilas dilatadas e fixas após 6 horas do evento;
 - Olhar sustentado em supravversão (geralmente por lesão bi-hemisférica com envolvimento talâmico);
 - Escala de Coma de Glasgow ≤ 4 nas primeiras 48 horas;
 - Ausência de resposta córnea ou reação pupilar à luz após 24 horas do evento;
 - Ausência de resposta motora nas 24 ou 72 horas após o evento;
 - Estado de mal mioclônico precoce.

Para decisão de retirada de medidas de suporte de vida, dois critérios clínicos apresentam 100% de especificidade na determinação de mau prognóstico:

- Ausência de resposta em extensão motora ao estímulo algico ao 3.º dia;
- Ausência de reflexos pupilares ou córneos ao 3.º dia.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinhouse G, Young G. Hypoxic-ischemic brain injury in adults: Evaluation and prognosis. In: UpToDate, Wilterdink J. (Ed), UpToDate, 2020. Acedido a 09 setembro, 2021.
2. Fugate J, Wijidicks E. Anoxic-Ischemic Encephalopathy. In J Jankovic, J Mazziotta, S Pomeroy, N Newman, Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8th edition, Elsevier Inc, CA, 2021: 1269-75.
3. Eelco F.M. Wijidicks. Prolonged Comatose States and Brain Death. In J Jankovic, J Mazziotta, S Pomeroy, N Newman, Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8th edition, Elsevier Inc, CA, 2021:52-7.
4. Fugate JE. Anoxic-Ischemic Brain Injury. *Neurol Clin.* 2017;35(4):601-11. doi:10.1016/j.ncl.2017.06.0

Abordagem da primeira crise epilética

MARIA JOÃO MALAQUIAS, RICARDO REGO

DEFINIÇÕES

Uma crise epilética é definida como a presença de sinais e/ou sintomas transitórios resultantes de uma atividade neuronal síncrona e excessiva. Não é equivalente a epilepsia. As crises epiléticas podem ser classificadas em:

- Crises sintomáticas agudas (CSA): crises epiléticas que ocorrem em relação temporal próxima com uma agressão aguda ao SNC, que pode ser metabólica, tóxica, estrutural, infecciosa ou inflamatória. Esta relação temporal próxima varia em função da patologia subjacente – em regra, nos primeiros sete dias após uma lesão, como um enfarte cerebral ou uma contusão, mas intervalos maiores no caso de um processo patológico persistente, como seja uma causa infecciosa/inflamatória. Por outro lado, o intervalo deve ser considerado inferior em causas sistêmicas como a hiponatremia, que deve ser documentada nas 24 horas precedentes à crise para que esta lhe possa ser atribuída;
- Crises provocadas: alguns autores conotam esta designação com crises desencadeadas por causas tóxico-metabólicas (como contraponto, as crises sintomáticas agudas estariam relacionadas com causas estruturais agudas). As recomendações da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) vão no sentido de usar sempre «crises sintomáticas agudas», especificando tipo de causa;
- Crises sintomáticas remotas: secundárias a lesão cerebral pré-existente e estática, como, por exemplo, evento vascular cerebral ou meningite no passado;
- Crises não-provocadas: crises que ocorrem na ausência de fator precipitante, também designadas como crises espontâneas e que ocorrem num contexto de epilepsia; as crises sintomáticas remotas são um tipo de crise não-provocada. As crises em epilepsias idiopáticas são «não-provocadas», mas não são «sintomáticas remotas», no sentido em que não há uma lesão pré-existente (embora exista a predisposição para crises recorrentes espontâneas);
- Crises focais: crises que têm origem em redes neuronais limitadas a um único hemisfério;
- Crises generalizadas: crises com origem em algum ponto interior, mas que rapidamente envolvem redes neuronais bilaterais.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que cerca de 8-10% da população geral terá uma crise epilética durante a vida, mas apenas 2-3% irá desenvolver epilepsia posteriormente. A importância da

classificação das crises em sintomáticas agudas ou remotas prende-se com o risco de recorrência e, consequentemente, a necessidade de tratamento. Uma CSA tem um risco de recorrência de 10-20% (exceto traumas penetrantes e encefalites herpéticas, em que o risco é > 50%). As crises sintomáticas remotas têm uma mortalidade no primeiro mês mais baixa que as sintomáticas agudas, mas o risco de recorrência é mais elevado. Nas crises não provocadas o risco de recorrência é de 30-35% nos primeiros cinco anos, mas após a segunda crise o risco aumenta para 75%.

ASPETOS CLÍNICOS

A abordagem de uma crise epilética começa com uma história clínica detalhada do episódio (recorrendo à descrição de testemunhas, sempre que possível) e realização do exame neurológico. Devem ser respondidas as questões:

- «Tratou-se mesmo de uma crise epilética?»: o evento paroxístico deve ser distinguido de outros, de natureza não-epilética (a saber, enxaqueca com aura, acidente isquémico transitório, síncope, distúrbio do movimento, perturbação do sono ou crise não-epilética psicogénica);
- «Qual o tipo de crise?»: através da caracterização semiológica da crise, esta pode ser classificada em focal (com ou sem perturbação da consciência; quais os sintomas motores e não-motores predominantes; evolução ou não para tónico-clónica bilateral), generalizada (quais os sintomas motores e não-motores predominantes) ou com origem desconhecida. Um cenário comum no serviço de urgência (SU) é a crise inaugural em sono com descrição apenas da fase de atividade convulsiva bilateral, podendo o início ter sido focal ou generalizado; nos doentes idosos, presumimos naturalmente um início focal; noutros grupos etários, a dúvida persistirá até esclarecimento por outros elementos da história clínica, exame neurológico ou exames subsidiários;
- «Há elementos localizadores ou lateralizadores?»: mesmo na crise inaugural de uma epilepsia focal e num contexto de SU é, por vezes, possível recolher informação preciosa quanto às zonas sintomatogénicas ictais. Essa informação pode vir a ser especialmente relevante no caso de futura refratariedade e necessidade de tratamento cirúrgico. Recomenda-se averiguar e registar: a aura nas palavras do doente; a existência de um predomínio unilateral de automatismos ou postura distónica; de uma postura tónica assimétrica; de uma versão ocular e/ou cefálica; ou ainda, na fase pós-ictal mais imediata, pesquisar um défice motor assimétrico e o reflexo cutâneo-plantar;
- «É seguro que foi uma crise inaugural?»: com frequência, o doente é trazido ao SU por uma crise-índice mais aparatosa (muitas vezes, a primeira tónico-clónica bilateral), mas colhendo a história com cuidado apura-se que já houve crises no passado. Por exemplo, na epilepsia mioclónica juvenil é comum terem ocorrido múltiplas crises mioclónicas antes da primeira crise tónico-clónica; na epilepsia de ausências juvenil terem ocorrido algumas ausências que foram desvalorizadas; ou em epilepsias focais serem ignoradas (ou escondidas), auras psíquicas ou crises subtis com automatismos, sobretudo se não houver perda de consciência associada ou se esta for breve.

Adicionalmente, devem ser revistos os antecedentes pessoais, medicamentosos, do desenvolvimento psicomotor (DPM) e familiares, com vista a determinar se há fatores de risco relevantes. Uma história de complicações no parto (por exemplo, anóxia cerebral), infeção prévia do SNC, AVC, traumatismo cranioencefálico e cirurgia do SNC su-

Tabela 1. Fármacos associados a risco aumentado de crises epiléticas

Classe farmacológica	
Antibióticos/antivirais	Penicilina, cefalosporinas, carbapenemes, fluorquinolonas, isoniazida, aciclovir (raro)
Antidepressivos	Antidepressivos tricíclicos, bupropiona, inibidores seletivos de da recaptação de serotonina (raro)
Antipsicóticos	1.ª geração: clorpromazina (maior risco), haloperidol, pimozida (baixo risco); 2.ª geração: clozapina (maior risco), risperidona (raro)
Outros	Lítio, tramadol

gerem crise sintomática remota. O mesmo ocorre se existir história de atraso do DPM, dismorfias/envolvimento extraneurológico ou história familiar de epilepsia.

O exame físico pode fornecer dados preciosos, tanto a favorecer uma causa aguda (por exemplo: febre, rigidez nucal, hipertensão grave, déficit focal que persiste para além do esperado num estado pós-ictal, sinais de abstinência alcoólica), como sintomática remota (como sejam dismorfias sugestivas de cromossomopatias, lesões cutâneas características de neurofacomatoses, hemiatrofia associada a lesões uni-hemisféricas, ou parestia bulbar evocando polimicrogíria perissilviana bilateral).

A abstinência alcoólica é uma causa comum de CSA no SU, ocorrendo em regra 7 a 48 horas após a última bebida; devem ser pesquisados sintomas e sinais de abstinência – ansiedade, sudorese, taquicardia, tremor. No doente agudamente etilizado com crises devemos sempre procurar outras causas, nomeadamente traumáticas, infecciosas ou epilepsia prévia com má adesão a fármaco anticrise epilética (FACE). Em relação a drogas de abuso, o risco é maior com cocaína, anfetaminas, NMDA e *ecstasy*; e baixo com heroína e marijuana. A abstinência de benzodiazepinas e barbitúricos é também um desencadeante potencial de CSA.

Na tabela 1 são listados alguns fármacos que baixam o limiar convulsivo e que podem estar associados a CSA (ou a agravamento de epilepsia pré-existente):

MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

São uma continuação da anamnese/exame neurológico com o objetivo de esclarecer o tipo de crise (focal ou generalizada; sintomática aguda ou não-provocada) e sua etiologia (idiopática/genética, estrutural, infecciosa, imune, metabólica ou desconhecida).

- Análise de sangue/urina: permite identificar distúrbio infetometabólico, relacionado com CSA. Deve incluir glicemia (estes distúrbios não dependem da existência de diabetes de longa duração), função renal, função hepática (a insuficiência hepática fulminante causa crises epiléticas), ionograma (interessa também, especialmente no sódio, a velocidade com que se atinge determinado valor – uma rápida velocidade de correção de um déficit grave, em poucas horas, pode ser deletéria), rastreio de tóxicos na urina, etanol, avaliação de parâmetros inflamatórios, sedimento urinário. Na tabela 2 estão representados os valores para os distúrbios metabólicos mais comuns.
- Neuroimagem: todos os doentes que se apresentam com uma crise epilética inaural devem realizar TC cerebral no SU à procura de lesão estrutural (tumor primário ou metástase do SNC, enfarte/hematoma cerebral, angioma cavernoso, outras

Tabela 2. Alterações metabólicas associadas a crises epilépticas provocadas

Parâmetro bioquímico	Valor de cut-off provável associado a crise epiléptica
Sódio	< 115-120 mg/dl (hiponatremia); >145 mg/dl (hipernatremia)
Cálcio	< 5,0 mg/dl (hipocalcemia)
Magnésio	< 0,8 mg/dl (hipomagnesemia)
Glicose	< 35-40 mg/dl (hipoglicemia); > 400 mg/dl (hiperglicemia)
Creatinina, ureia	> 10,0 mg/dl; > 100 mg/dl

malformações vasculares, esclerose do hipocampo, displasia cortical). Em alguns casos, deve ser também considerada a realização de RM cerebral urgente (naqueles que exista suspeita de etiologia suscetível de tratamento modificador – infecciosa, imunológica, vascular). Todos os doentes com um diagnóstico de epilepsia sem etiologia evidente após a avaliação no SU devem fazer RM programada. Até 20% das crises inaugurais com TC cerebral sem alterações têm lesão epiletiforme na RM.

- Eletroencefalograma (EEG): o EEG de rotina (durando entre 20 minutos e uma hora) é um exame com baixa sensibilidade diagnóstica (em média, cerca de 40% das epilepsias têm atividade epiletiforme interictal num primeiro EEG de rotina) e baixo valor preditivo negativo (ou seja, a ausência de alterações não exclui epilepsia). O aumento da duração do registo, a repetição do exame, o registo de sono após privação na véspera e o registo nas 24 horas subsequentes a uma crise aumentam a sensibilidade diagnóstica, que pode chegar aos 90% no caso dos registos de 24 ou mais horas. O EEG contribui decisivamente para classificar a epilepsia, em particular se isso não é claro pelos restantes dados clínico-imagiológicos. Se houver atividade epiletiforme interictal focal ou multifocal é de presumir que estaremos perante uma epilepsia focal; reciprocamente, o achado de descargas epiletiformes generalizadas aponta para uma epilepsia generalizada (se a atividade de base for normal e não houver lentificações focais, sugere uma epilepsia generalizada idiopática). Esta classificação tem implicações imediatas na escolha de FACE. Alguns padrões são específicos de determinadas síndromes epilépticas (por exemplo, ausências infantis, pontas centrotemporais). O EEG é também importante para determinar o risco de recorrência após o primeiro evento (se existir atividade epiletiforme o risco de recorrência é 83 vs. 41% na sua ausência). Na avaliação em SU de CSA o EEG é especialmente importante em doentes com alterações persistentes do estado mental que sugiram estado de mal não-convulsivo, ou em doentes em que se suspeite que um défice neurológico focal possa ser de natureza pós-ictal.
- Estudo do LCR: na suspeita de meningite, encefalite ou hemorragia subaracnoideia.

TRATAMENTO

- Nas CSA, o tratamento primário é o da causa subjacente;
- É comum a recorrência precoce de CSA, pelo que se recomenda usar FACE durante a fase aguda da doença subjacente ou enquanto o fator precipitante esteja presente. Não há dados para recomendar uma duração exata dos FACE em todos os doentes e a decisão deve ser individualizada, por exemplo mais curto numa hiponatremia resolvida, mas mais longo numa encefalite herpética ou num doente

- neurocrítico. Em doentes com CSA em contexto de TCE a evoluir favoravelmente a duração tipicamente recomendada é de duas semanas;
- Considerar EEG dois a três meses após a alta hospitalar em doentes que continuem a tomar FACE por CSA e/ou atividade epiletiforme em EEG na fase aguda. Se o EEG não tiver atividade epiletiforme, deve-se reduzir e parar os FACE;
 - Os indivíduos com lesão estrutural epiletogénica na neuroimagem e/ou atividade epiletiforme no EEG e/ou crise noturna (se jovens) têm risco de recorrência > 60% após a primeira crise não-provocada (caindo na definição de epilepsia), pelo que devem iniciar FACE de forma crónica;
 - Deve ser explicada a importância da adesão terapêutica regular, bem como os fatores que diminuem o limiar epiletogénico (*stress*, privação de sono, álcool). É importante tipificar as atividades laborais e de lazer habituais do doente, fornecendo conselhos de segurança individualizados (risco de manuseio de máquinas pesadas, ou atividades desportivas a evitar enquanto não houver controlo sustentado). As implicações sobre a condução devem também ser debatidas (se crise não-provocada ou isolada – pode voltar a conduzir após seis meses livre de crises, após parecer fornecido por neurologista; se crise provocada – pode conduzir após parecer de neurologista; se epilepsia – pode voltar a conduzir após um ano livre de crises, confirmado por neurologista; consultar legislação disponível no *site* da Liga Portuguesa Contra a Epilepsia). A questão da morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP) deve ser abordada precocemente no seguimento do doente, mas tipicamente essa discussão não ocorre no contexto do SU;
 - Considerações de terapêutica medicamentosa – ver capítulo Fármacos anticrises epiléticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA*. 2016; 316(24):2657-68. doi: 10.1001/jama.2016.18625. PMID: 28027373.
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19732133.
3. Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):38-50. doi: 10.1212/CON.0000000000000271. PMID: 26844729.
4. Karceski S. Acute symptomatic seizures and systemic illness. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014; 20(3 Neurology of Systemic Disease):614-23. doi: 10.1212/01.CON.00004050969.61204.6f. PMID: 24893237.
5. Schuele SU. Evaluation of Seizure Etiology From Routine Testing to Genetic Evaluation. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):322-42. doi: 10.1212/CON.0000000000000723. PMID: 30921012.
6. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):508-36. doi: 10.1212/CON.0000000000000715. PMID: 30921021.

Estado de mal epilético

AXEL FERREIRA, RICARDO REGO

DEFINIÇÃO

O estado de mal epilético (EMEp) é uma condição que resulta da falência dos mecanismos responsáveis pelo término da crise convulsiva ou da iniciação de mecanismos que levam a crises anormalmente prolongadas (após o ponto temporal t_1). É uma condição que pode ter consequências a longo termo (após o ponto temporal t_2), incluindo morte neuronal, lesão neuronal e alteração das redes neuronais, dependendo do tipo e da duração das crises¹.

No EMEp tônico-clônico o ponto temporal t_1 é aos cinco minutos e o t_2 é aos 30 minutos. No EM focal, o ponto temporal t_1 é aos 10 minutos e o t_2 é aos > 60 minutos. No EM de ausência, o ponto temporal t_1 é aos 10-15 minutos e o t_2 é desconhecido¹.

O EMEp refratário é definido por atividade epilética contínua não-controlada por terapêutica com fármacos anticrises epiléticas (FACE) de primeira e de segunda linha². O EMEp super-refratário é definido como um EMEp não-controlado por agentes de terceira linha³.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência do estado de mal é de 10-20/100.000 pessoas/ano. Afeta predominantemente o sexo masculino. Tem dois picos de incidência, nas crianças jovens (até aos oito anos) e nos adultos com > 60 anos. A incidência nos idosos é 3-10 vezes maior que nos adultos jovens⁴.

De todos os EMEp, 12 a 43% progridem para EMEp refratário e 10 a 15% progride para EMEp super-refratário. A incidência de EMEp refratário é de 3.4/100.000⁵ e a de EMEp super-refratário é de 0.7/100.000 pessoas/ano⁶.

A causa do EMEp é sintomática aguda em mais de 50% dos casos, sendo as causas mais frequentes hipoxia, distúrbios metabólicos e níveis baixos de FACE na maioria dos estudos. Em alguns estudos, o AVC e as etiologias remotas foram as causas mais frequentes. Na criança, a causa mais frequente são as convulsões febris⁴.

A mortalidade do EMEp varia entre 1,9 e 40%, dependendo sobretudo da idade, da duração e da etiologia. A mortalidade pode ser tão alta como 80% em EMEp que têm como etiologia hipoxia, AVC, infeções do sistema nervoso central e alterações metabólicas⁴.

ETIOLOGIA

A etiologia do estado de mal convulsivo é dividida entre conhecida e desconhecida (ou criptogénica). Dentro das causas conhecidas existem as causas agudas (AVC, into-

Tabela 1 – Lista exaustiva de etiologias de estado de mal epilético

Doença cerebrovascular	Infecções do sistema nervoso central	Doenças neurodegenerativas	Tumores intracranianos	Displasias corticais
AVC isquêmico	Meningite bacteriana aguda e crônica	Doença de Alzheimer	Tumores gliais	Displasia cortical focal III
Hemorragia intracerebral	Encefalite vírica aguda	Degenerescência cortico-basal	Meningioma	Eclerose tuberosa complexa
Hemorragia subaracnóide	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Demência frontotemporal	Ependimoma	Hemimegalencefalia
Hematoma subdural	Toxoplasmose cerebral		Linfoma	Ganglioma
Hematoma epidural	Tuberculose		Carcinomatose meníngea	Gangliocitoma
Trombose de seios venosos	Neurocisticercose		Ependimoma	Tumor neuroepitelia
Trombose venosa cortical	Malária cerebral		Tumor neuroectodérmico primitivo	desembrioplástico
Encefalopatia posterior reversível	Infecções bacterianas atípicas			Heterologias modulares
Demência vascular	Doenças relacionadas com o VIH			Heterologias subcorticais em banda
	Doença de príões			Lisencefalia
	Infecções por protozoários			Polimicrogria
	Infecções fúngicas			Esquizencefalia
	Panencefalite esclerosante subaguda			Malformações infratentoriais
	Encefalite progressiva por rubéola			(displasia do núcleo dentado, displasia mamilar, etc.)
Traumatismo craniano	Relacionado com o álcool	Intoxicação	Relacionado com FACE	Distúrbios de oxigenação
Traumatismo craniano aberto	Intoxicação	Drugs	Níveis baixos	Hipoxia cerebral
Traumatismo craniano fechado	Abstinência alcoólica	Neurotoxinas	Abstinência	Anoxia cerebral
Lesão craniana penetrante	Encefalopatia alcoólica tardia com crises	Metais pesados	Intoxicação	
	Encefalopatia de Wernicke			

(Continua)

Tabela 1 – Lista exaustiva de etiologias de estado de mal (continuação)

Distúrbios Metabólicos	Doenças Autoimunes	Doenças Mitocondriais	Anomalias Genéticas	Síndrome neurocutânea
Distúrbios eletrolíticos	Eclerose múltipla	Doença de Alpers	Cromossoma 20 em anel	Síndrome de Sturge-Weber
Alterações glicêmicas	Encefalite paraneoplásica	Encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios stroke-like (MELAS)	Síndrome de Angelman	
Falência orgânica (renal ou outras)	Encefalopatia de Hashimoto	Encefalopatia mioclônica com fibras ragged red (MERRF)	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	
Acidose	Encefalite autoimune por anticorpos de superfície	Síndrome de Leigh	Síndrome do X frágil	
Encefalopatia hepática	Encefalite autoimune seronegativa	Fibras ragged red (MERRF)	Síndrome de atraso mental relacionado com o X	
Encefalopatia por radiação	Encefalite de Rasmussen	Neuropatia, ataxia e retinite pigmentosa (NARP)	Cromossoma 17 em anel	
	Neuralupus		Síndrome de Rett	
	Síndrome de CREST		Síndrome de Down	
	Doença de Still com início no adulto			
	Síndrome de Goodpasture			
	Púrpura trombocitopênica trombótica			
Doenças metabólicas				
Porfiria	Deficiência da 3-metilcrotonil coenzima A carboxilase	Sialidase	Enxaqueca hemiplégica familiar	Síndrome de Cockayne
Doença de Menkes	Intolerância a proteína lisínica	Doença de Gaucher	Ataxia espinhocerebelosa de início na infância	Atetose cerebral autossômica dominante com entarres subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL)
Doença de Wilson	Acidúria hidroxiglúrica	Deficiência de β ureidopropionase	Síndrome da pele enrugada	Síndrome de Robinow
Adreno-leucodistrofia	Lipofusciose ceróide neuronal	Deficiência de 3-hidroxiacil coenzima A dehidrogenase	Melanomatose neurocutânea	Hiperpitxia maligna
Doença de Alexander	Doença de Labra	Deficiência de carnitina palmitoiltransferase	Mutação da neuroserpina	Doença de Huntington juvenil (variante de Westphal)
Leucodistrofia metacromática	Doença de Unverricht-Lundborg	Deficiência de semialdeído succínico desidrogenase	Síndrome de Wolffram	
Défice de cobalamina			Hiperplexia autossômica recessiva	
Deficiência da ornitina transcarbamilase				
Hiperproliferemia				
Outras				

Tabela 2. Classificação semiológica do EMEp

Com sintomas motores proeminentes	Sem sintomas motores proeminentes – EMEp não-convulsivo (EMNC)
1) EMEp convulsivo (tônico-clônico)	1) EMNC com coma
a) Convulsivo generalizado	2) EMNC sem coma
b) Início focal com evolução para EMEp convulsivo bilateral	a) Generalizado
c) Desconhecido se início focal ou generalizado	i) Status típico de ausência
2) EMEp mioclônico	ii) Status atípico de ausência
a) Com coma	iii) Status de ausência mioclônico
b) Sem coma	b) Focal
3) Motor focal	i) Sem alteração da consciência (aura contínua)
a) Crises motoras focais repetidas (Jacksoniana)	ii) Status afásico
b) Epilepsia parcial contínua	iii) Com alteração da consciência
c) Status adversivo	c) Desconhecido se focal ou generalizado
d) Status oculoclônico	
e) Paresia ictal	
4) Status tônico	
5) EMEp hiperclínico	

xicação, encefalite, etc.), remotas (pós-traumática, pós-encefalite, displasia cortical, etc.) e progressivas (tumores, demências, etc.), segundo a sua relação temporal com o EMEp. O termo criptogénico não deve ser usado no caso de síndromes epilépticas conhecidas, mesmo que estes sejam definidos como idiopáticos ou genéticos¹.

As causas do EMEp podem ser estruturais, tóxico-metabólicas, infecciosas e autoimunes. Em seguida, apresenta-se uma tabela (Tabela 1) com uma listagem exaustiva de causas conhecidas de EMEp.

CLASSIFICAÇÃO DE ESTADO DE MAL E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

A classificação do EMEp é feita segundo a definição de quatro eixos: semiologia, etiologia, correlação com EEG e idade¹. O eixo semiológico é o mais importante. O EMEp é definido em primeiro lugar segundo a existência de sintomas motores proeminentes e, em segundo lugar, o grau de alteração do estado de consciência⁷. A classificação semiológica do EMEp é apresentada na tabela 2. O diagnóstico de EMEp é feito segundo a duração e o tipo de crise, segundo o descrito anteriormente na secção Definição e demonstrado na figura 1. A classificação etiológica está organizada segundo o descrito na secção de etiologia.

O terceiro eixo é o da relação com o eletroencefalograma (EEG). O EEG tem um valor diminuído nos casos de EMEp convulsivo, uma vez que a semiologia costuma ser evidente e os artefactos podem dificultar a sua interpretação. No entanto, o EEG é fundamental no diagnóstico do EMEp não-convulsivo (EMNC), uma vez que os sinais clínicos podem ser subtis e inespecíficos. O EEG é também a única ferramenta diagnóstica disponível no caso de o doente estar em coma⁸. Neste contexto, são usados os Critérios EEG de Salzburgo para EMNC⁹.

O quarto eixo da classificação é o da idade, separando-se as faixas etárias da seguinte forma:

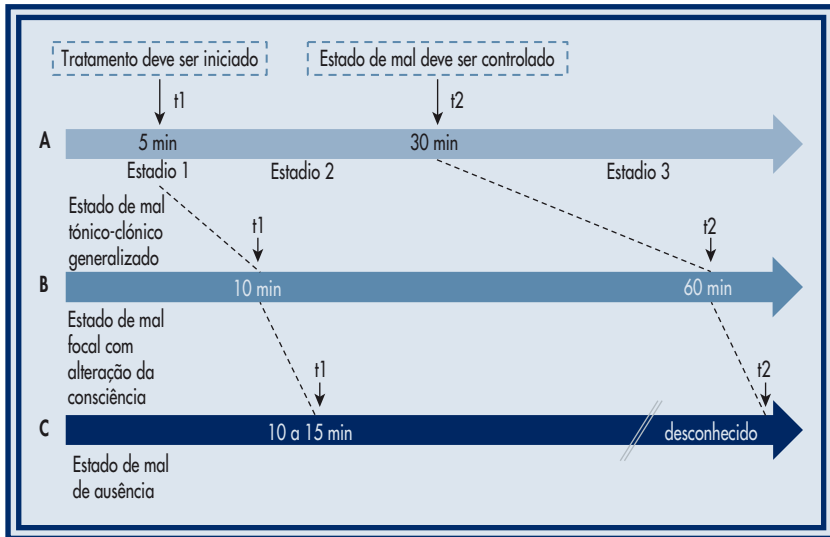


Figura 1. Definição prática de estado de mal segundo o tipo e tempo de crise. t1: crise anormalmente prolongada; t2: crise provoca consequências a longo prazo.

Tabela 3. Exames complementares de diagnóstico

Todos os doentes	A considerar segundo a apresentação clínica
1) Glicemia capilar	1) RM cerebral
2) Sinais vitais	2) Punção lombar
3) TC cerebral	3) Painel toxicológico para as toxinas que mais frequentemente causam EMEp
4) Testes laboratoriais	a) Isoniazida
a) Glicemia	b) Antidepressivos tricíclicos
b) Hemograma completo	c) Teofilina
c) Função renal	d) Cocaína
d) Ionograma	e) Simpatomiméticos
e) Cálcio (total e ionizado)	f) Álcool
f) Magnésio	g) Organofosfatos
g) Níveis de FACE	h) Ciclosporina
5) Monitorização EEG contínua	4) Outros exames laboratoriais
	a) Função hepática
	b) Troponinas seriadas
	c) Estudo de coagulação
	d) Gasimetria
	e) Erros inatos do metabolismo
	f) Estudo autoimune (incluindo encefalites autoimunes)

Tabela 4. Tratamento emergente (1.º linha)

Fármaco	Classe/nível de evidência	Dose e taxa de administração	Efeitos adversos	Considerações
Midazolam	I A	0,2 mg/kg IM até máximo de 10 mg	Depressão respiratória Hipotensão	Curta duração de ação Eliminação renal
Lorazepam	I A	0,1 mg/kg IV até máximo de 4 mg por dose Máximo até 2 mg/min Pode ser repetida a cada 5-10 minutos	Hipotensão Depressão respiratória	Longa duração de ação Solução contém propilenoglicol
Diazepam	Ila A	0,15 mg/kg IV até máximo de 10 mg Pode ser repetida a cada 5 minutos		Curta duração de ação Solução contém propilenoglicol

Tabela 5. Tratamento urgente (2.ª linha), dar até dois fármacos

Fármaco	Classe/nível de evidência	Dose e taxa de administração	Efeitos adversos	Considerações
Valproato de sódio	Ila A	20-40 mg/kg IV em infusão, podem ser dados até + 20 mg/kg Após 10 min da dose de infusão administrar 3-6 mg/kg/min	Hiperamonemiemia Hepatotoxicidade Pancreatite Trombocitopenia	Usar com precaução em doentes com TCE Preferir em doentes com GBM
Fenitoína	Ila B	20 mg/kg IV, podem ser dados até + 5-10 mg/kg Até 50 mg/min, dose adicional pode ser dada 10 min após infusão	Hipotensão Arritmias Síndrome da luva púrpura	Apenas compatível com soro salino Solução contém propilenoglicol
Midazolam (infusão)	Ilb B	0,2 mg/kg IV a uma taxa de infusão de 2 mg/min Depois infusão contínua de 0,05-2 mg/kg/hora	Depressão respiratória Hipotensão	Curta duração de ação Taqifilaxia Eliminação renal
Fenobarbital	Ilb C	20 mg/kg IV, podem ser dados até + 5-10 mg/kg Até 50-100 mg/min, dose adicional pode ser dada 10 min após infusão	Hipotensão Depressão respiratória	Solução contém propilenoglicol
Levetiracetam	Ilb C	1000-3000 mg IV, 2-5 mg/kg/min 60 mg/kg, 6 mg/kg/min no estudo ESETT ¹¹		Interação mínima com outros FACE Sem metabolização hepática

1. Neonatal (0 a 30 dias).
2. 1.ª infância (1 mês a 2 anos).
3. 2.ª infância (2 aos 12 anos).
4. Adolescência e idade adulta (12 aos 59 anos).
5. Idoso (≥ 60 anos),

O diagnóstico clínico é realizado tendo apenas como base a clínica e o EEG, contudo, o diagnóstico etiológico deve ser realizado logo que possível, ocorrendo em simul-

Tabela 6. Tratamento de estado de mal refratário (3.ª linha)

Fármaco	Classe/nível de evidência	Dose e taxa de administração	Efeitos adversos	Considerações
Midazolam (infusão)	Ila B	0,2 mg/kg IV a uma taxa de infusão de 2 mg/min Depois infusão contínua de 0,05-2 mg/kg/hora	Depressão respiratória Hipotensão	Curta duração de ação Taqiflaxia Eliminação renal
Propofol	IIb B	Dose de carga de 1-2 mg/kg a uma taxa de 20 mcg/kg/min Depois infusão contínua a 30-200 mcg/kg/min (usar com precaução se dose > 80 mcg/kg/min)	Hipotensão (dose de carga) Depressão respiratória Falência cardíaca Rabdomiólise Acidose metabólica Insuficiência renal	Requer ventilação mecânica É necessário ajustar o intake calórico diário (1,1 kcal/ml)
Tiopental	IIb B	2-7 mg/kg Administrar a taxa de administração ≤ 50 mg/min	Hipotensão Depressão respiratória Depressão cardíaca	Requer ventilação mecânica Metabolizado em pontobarbital
Valproato de sódio	Ila B	20-40 mg/kg IV em infusão, podem ser dados até + 20 mg/kg Após 10 min da dose de infusão administrar 3-6 mg/kg/min	Hiperamoníemia Hepatotoxicidade Pancreatite Trombocitopenia	Usar com precaução em doentes com TCE Preferir em doentes com GBM
Levetiracetam	IIb C	1000-3000 mg IV, 2-5 mg/kg/min		Interação mínima com outros FACE Sem metabolização hepática
Fenitoína	IIb C	20 mg/kg IV, podem ser dados até + 5-10 mg/kg Até 50 mg/min, dose adicional pode ser dada 10 min após infusão	Hipotensão Arritmias Síndrome da luva púrpura	Apenas compatível com soro salino Solução contém propilenoglicol
Lacosamida	IIb C	200-400mg IV Até 200mg a cada 15 minutos	Hipotensão Prolongamento do intervalo PR	Interação mínima com outros FACE
Topiramato	IIb C	200-400 mg PO/SNG 300-1600 mg/dia PO, 2-4 vezes/dia	Acidose metabólica	Sem formulação IV
Fenobarbital	IIb C	20 mg/kg IV, podem ser dados até + 5-10 mg/kg Até 50-100 mg/min, dose adicional pode ser dada 10 min após infusão	Hipotensão Depressão respiratória	Solução contém propilenoglicol

Tabela 7. Terapêuticas alternativas para o estado de mal

Farmacológicas	Não-farmacológicas
Ketamina	Estimulação do nervo vago
Corticosteróides	Dieta cetogênica
Anestésicos inalados	Hipotermia
Imunomodulação	Eletroconvulsivoterapia
	Estimulação magnética transcraniana
	Tratamento cirúrgico

Tabela 8. Status Epilepticus Severity Score (STESS), traduzido livremente para português a partir da versão original

Caraterísticas	STESS	
Consciência	Vigil ou sonolento/confuso	0
	Estuporoso ou em coma	1
Pior tipo de crise	Focal com ou sem perda de consciência, ausência ou mioclônica*	0
	Convulsiva generalizada	1
	Estado de mal epilético não-convulsivo em coma	2
Idade	< 65 anos	0
	≥ 65 anos	2
História prévia de crises	Sim	0
	Não ou desconhecida	1
Total	0-6	

*No contexto de uma epilepsia generalizada genética.

tâneo e em paralelo com o tratamento. Assim, os exames complementares para diagnóstico etiológico, presentes na tabela 3, são separados em exames a realizar em todos os doentes com EMEp e exames a realizar segundo a suspeita clínica¹⁰.

TRATAMENTO

O tratamento do EMEp para os efeitos deste capítulo vai ser dividido em tratamento emergente (Tabela 4), urgente (Tabela 5), de EMEp refratário (Tabela 6) e terapia alternativas para EMEp (Tabela 7)¹⁰. Antes do início da terapia é necessário ter em consideração a necessidade de assegurar a via aérea, uma vez que os tratamentos são sedativos. É também importante relembrar que o tratamento etiológico é, muitas vezes, fundamental para a resolução do EMEp. A terapia emergente deve ser administrada a todos os doentes, bem como a terapia urgente, exceto se a causa do EMEp for conhecida e imediatamente corrigida.

PROGNÓSTICO

EMEp convulsivo:

- Mortalidade hospitalar → 9-21%

- Mortalidade aos 30 dias → 19-27%
- Mortalidade do EMEp de novo em doente hospitalizado → 61%
- Taxa de sequelas neurológicas graves → 11-16%
- Taxa de deterioração funcional → 23-26%
- Escala de coma de Glasgow 2-4 aos 90 dias → 39%

EMNC:

- Mortalidade hospitalar → 18-52%
- Mortalidade aos 30 dias → 65%
- Mortalidade nos doentes diagnosticados nos primeiros 30 minutos → 36%
- Mortalidade nos doentes diagnosticados após 24 horas → 75%
- Mortalidade nos doentes com resolução do quadro antes das 10 horas → 10%
- Mortalidade nos doentes com resolução do quadro após as 20 horas → 85%
- Mortalidade nos doentes com causa aguda → 27%
- Mortalidade nos doentes sem causa aguda → 3%

EME_p refratário:

- Mortalidade hospitalar → 23-61%
- Mortalidade aos três meses → 39%
- De volta ao estado funcional prévio após três meses → 39%
- Doentes com epilepsia após EME_p de novo → 88% (vs. 22% nos não refratários)

Para a determinação do prognóstico propomos o uso do *Status Epilepticus Severity Score* (STESS)¹². Um *score* de 0-2 terá um prognóstico favorável em relação à taxa de mortalidade (no estudo original de 3% no grupo com STESS favorável vs. 39% no grupo com STESS desfavorável), bem como na taxa de retorno ao estado prévio (81% no grupo com STESS favorável vs. 35% no grupo com STESS desfavorável).

BIBLIOGRAFIA

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515-23.
2. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-30.
3. Reznik ME, Berger K, Claassen J. Comparison of Intravenous Anesthetic Agents for the Treatment of Refractory Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016;5.
4. Shorvon S, Sen A. What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure*. 2020;75:131-6.
5. Kantanen AM, Kälviäinen R, Parviainen I, Ala-Peijari M, Bäcklund T, Koskenkari J, et al. Predictors of hospital and one-year mortality in intensive care patients with refractory status epilepticus: a population-based study. *Crit Care*. 2017;21:71.
6. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav*. 2015;49:131-4.
7. Trinka E, Kalviainen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65-73.
8. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*. 2010;51:177-90.
9. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 8:39-41.
10. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17:3-23.
11. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2103-13.
12. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS). *Journal of Neurology*. 2008;255(10):1561-66. doi:10.1007/s00415-008-0989-1.

Fármacos anticrises epiléticas

GOÑALO VIDEIRA, RICARDO REGO

CONCEITOS GERAIS

- Baixa eficácia ou intolerabilidade do primeiro fármaco → preferir trocar (preferir titulações lentas); perda de eficácia prévia → ponderar *add-on*;
- Bloqueadores dos canais de Na⁺ agravam crises de ausência ou mioclónicas, mas podem ser úteis nas crises tónico-clónicas generalizadas (mesmo as associadas a estas síndromes);
- Doses orais e ev são semelhantes em todos os fármacos anticrises epiléticas (FACE);
- FACE indutores → geralmente ↓ níveis e eficácia de ACO e antivitamina K;
- Insuficiência renal e hepática provocam acumulação de FACE (↓ excreção e ↓ ligação a proteínas) → intoxicação;
- FACE que se ligam muito a proteínas → níveis séricos baixos são adequados em condições de proteínas baixas (doença renal grave, doença hepática grave, etc.);
- Evitar CBZ, LTG, OXC, PHT em asiáticos → risco de Stevens-Johnson (HLA-B*15:02);
- *Rash* com bloqueador dos canais de Na⁺ (CBZ, LTG, OXC, PHT): trocar para outra classe;
- Na gravidez o objetivo primeiro é manter o controlo de crises, sobretudo convulsivas generalizadas. Na escolha de FACE evitar VPA, politerapia e doses altas por ↑ risco de malformações; os mais seguros são LTG e LEV. Os riscos de malformações são maiores no 1.º trimestre; em trimestres subsequentes é menos perigoso aumentar doses ou associar FACE,
- Monitorização de níveis séricos: confirmar adesão terapêutica, suspeita de toxicidade ou guiar ajustes de doses em situações de farmacocinética alterada. Necessária com maior frequência com PHT (cinética não-linear). Na gravidez está recomendada monitorização regular, sobretudo de LTG, LEV, OXC; também PHT, PB, TPM, ZNS. Descidas superiores a 1/3 dos níveis pré-concepcionais aumentam risco de descompensação;
- Níveis séricos padrão (mg/l)⁸: CBZ 4-12; GBP 2-20; LCM 10-20; LEV 12-46; LTG 2.5-15; OXC 3-35; PGB 2-8; PHB 10-40; PHT 10-20; TPM 5-20; VPA 50-100.

EFEITOS ADVERSOS SELECIONADOS A TER EM CONTA NO SERVIÇO DE URGÊNCIA¹

- Sonolência: CLB (+), CZP (+), ESL, ETS, GBP, LCM, LEV, LTG, PHB (+), PRM, TPM (+), VGB, ZNS (+);

Tabela 1. Sugestão de FACE com base no tipo de crise

Tipo de crises	Primeira linha	Segunda linha	Terceira linha
Ausências	VPA, ETS*	LTG	LEV, ZNS, CLB, CLN, ACT
Mioclónicas	VPA, LEV, CLN	CLB	TPM, ZNS, PB
Tónico-clónicas 1.º	VPA		
Focais	LEV, CBZ, ITG OXC, ESL, LCM	TPM, VPA, PER, PHT, ZNS, BRV**	PB, GBP, PGB, CLB
Incerto se focal ou generalizada, > 21 anos	LEV, CBZ, ITG OXC, ESL, LCM	VPA, PER, PHT, ZNS, TPM, CLB, BRV**	PB, GBP, PGB
Incerto se focal ou generalizada, < 21 anos	VPA, ITG, LEV	CLB, CBZ, PER, ESL, OXC, LCM	PB, TPM, ZNS
Ajustar a escolha de acordo com o perfil do doente (idoso?; mulher em idade fértil?; etc.). Pode ser útil o uso de algoritmos que consideram variáveis clínicas para estabelecer uma hierarquia de escolhas (preferenciais, 2.º ou 3.º linha) como o disponível em: https://epipick.org/#/Intro			
*Apenas em farmácia hospitalar;**Indisponível em Portugal até à data desta edição. ACT: acetazolamida; BRV: brivaracetam. Baseado em Glauser, et al., 2013; atualizado com Beniczky, et al., 2021.			

- Desequilíbrio/ataxia: CBZ (+), CLB, CZP, ESL, ETS, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC (+), PHT (+), TPM (+), VGB, ZNS;
- Agravamento das crises de ausências ou mioclónicas: CBZ, ESL, GBP, LTG (apenas mioclónicas), OXC, PGB, PHT, VGB;
- Encefalopatia: CBZ, PHT, VPA, VGB;
- Depressão: LEV, ETS, PHB, PHT, PRM, VGB;
- Alteração comportamento: CLB, CZP, LEV, PER, PHB (+), PHT, TPM (+), VGB (+), ZNS;
- Psicose: CBZ, ETS (+), GBP, LEV, PHB, PHT, TPM, VPA, VGB (+);
- Diminuição da cognição: CBZ, CLB, CZP, ESL, PHB (+), PHT, PRM, TPM, ZNS;
- Ganho de peso: CBZ, GBP, PER, PGB, VGB, VPA;
- Distúrbio gastrointestinal: CBZ, ETS (+), GBP, LEV, OXC, VPA, ZNS;
- Hiponatremia: CBZ, ESL, OXC;
- Leucopenia: CBZ (+), ETS, OXC, PHB, PHT;
- *Rash*/Stevens-Johnson: CBZ (+), ESL, ETS, LTG (+), OXC (+), PHB, PHT (+), TPM, ZNS.

COMORBILIDADES ESPECÍFICAS

- Doença renal: ajuste dos FACE listados na tabela 2. Preferir doses baixas de FACE muito ligados a proteínas. Evitar TPM e ZNS pela possibilidade de litíase renal;
- Doença hepática: evitar VPA, PHT, CBZ, ↓ doses de FACE com metabolização hepática;
- Doença psiquiátrica: VPA, LTG, CBZ, OXC são estabilizadores de humor; evitar PHB, VGB, TPM, LEV, ZNS, ETS, PER. Indutores podem ↓ níveis de SSRI (fluoxetina) e antipsicóticos;
- Enxaqueca: preferir VPA, GBP, TPM;
- Doenças de sangue: CBZ, PHT, ETS, VPA associadas a agranulocitose;

Tabela 2. Características dos FACE mais comumente utilizados

FACE	Mecanismo	Aprovação FDA ou EMA	IV/dose de carga	Ajuste insuficiência renal	Ligação proteínas
Fenobarbital (PhB)	Potenciação GABA	Focal, CTGC, miclônicas	15 mg/kg\$	Não	< 50%
Primidona (PRM)	Potenciação GABA	Focal e CTGC	-	< 50 ml/min: dose igual mas 24 em 24 h	< 50%
Clonazepam (CZP)	Potenciação GABA	Focal, generalizada, IG	-	Não, cautela	> 85%
Clabazam (CLB)	Potenciação GABA	Focal, generalizada, IG	-	Não, cautela	< 50%
Vigabatrina (VGB)	Potenciação GABA	Espasmos epiléticos, add-on em epilepsias focais	-	< 80 ml/min: reduzir 25% < 50 ml/min: reduzir 50% < 30 ml/min: reduzir 75%	< 50%
Etosuximida (ETS)	Bloq. canal Ca ²⁺ tipo T	Epilepsia de ausências	-	< 30 ml/min: cautela.	< 50%
Gabapentina (GBP)	Bloq. Ca ²⁺ (α2δ)	Focal	-	< 60 ml/min: max 1400 mg/d < 30 ml/min: max 700 mg/d < 15 ml/min: max 300 mg/d*	< 50%
Pregabalina (PGB)	Bloq. Ca ²⁺ (α2δ)	Focal	-	= a GBP	< 50%
Fenitoína (PHT)	Bloq. canal Na ⁺	Focal e CTGC	15 a 20 mg/kg (50g/min max)\$	Não	> 85%
Carbamazepina (CBZ)	Bloq. canal Na ⁺	Focal e CTGC	-	Não	50-85%
Lamotrigina (LTG)	Bloq. canal Na ⁺	Focal, ausências, IG	-	< 30 ml/min: cautela*	50-85%
Oxcarbazepina (OXC)	Bloq. canal Na ⁺	Focal	-	< 30 ml/min: reduzir dose em 50%	< 50%
Lacosmeda (LCM)	Bloq. lento de canal Na ⁺	Focal	200 mg	< 30 ml/min: max 300 mg/d*	< 50%
Eslicarbazepina (ESI)	Bloq. canal Na ⁺	Focal	-	< 50 ml/min: reduzir 50%; < 30 ml/min: cautela	< 50%

(Continua)

Tabela 2. Características dos FACE mais comumente utilizados (continuação)

FACE	Mecanismo	Aprovação FDA ou EMA	IV/dose de carga	Ajuste insuficiência renal	Ligação proteínas
Zonisamida (ZNS)	Bloq. canal Na ⁺ ; Bloq. canal Ca ²⁺ -tipo T	Focal e generalizada	–	< 50 ml/min: não recomendado*	< 50%
Levetiracetam (LEV)	Modulação SV2A	Focal e generalizada	1 a 3 g ou 20 mg/kg	< 60 ml/min: max 1500 mg/d < 30 ml/min: max 1000 mg/d*	< 50%
Valproato (VPA)	Pot. GABA, inibição glutamato (NMDA), bloq. canal Ca ²⁺ -tipo T	Focal, generalizada, LG	20 a 40 mg/kg	Não	> 85%
Topiramato (TPM)	Pot. GABA, inibição glutamato (AMPA), bloq. canal Na ⁺	Focal, CTCC, LG	–	< 60 ml/min: max 200 mg/d*	< 50%
Perampanel (PEER)	Inibição glutamato (AMPA)	Focal	–	< 30 ml/min: não recomendado	> 85%

*Necessidade de refugo pós-dilise; †: cuidado com depressão cardíaca e respiratória (PHB) → monitorização (PHB) e respiratória (PHB); → monitorização cardíaca e respiratória necessárias; # necessidade de monitorização de níveis na gravidez; insuficiência hepática ditada por Child-Pugh; ligeira (L), moderada (M), grave (G); qd: 1 por dia; bid: 2 por dia; tid: 3 por dia; LG: Lemnox-Gastaut.

Tabela					
FACE	Metabolização principal	Interações	Titulação	Dose terapêutica	Mulher (segurança com ACO; risco na gravidez)
PHB	CYP2C9	Indutor CYP (e ITG, OXC, PHT, VPA); Aumentado por inibidores (VPA)	50 mg/semana	50-200 mg/d (qd, bid)	Inseguro; alto
PRM	CYP2C19	Indutor CYP (ITG, OXC, PHT, VPA). Reduzido por indutores	62,5-250 mg/semana	500-750 mg/d (bid; tid)	Inseguro; desconhecido (evitar 1.º T)
CZF	CYP3A4	Reduzido por indutores CYP3A4	0,5-1 mg/semana	2 a 8 mg/d (qd, bid)	Seguro; desconhecido (evitar 1.º T)
CIB	CYP3A4	Não	10 mg/semana	10-60 mg/d (qci, bid)	Inseguro; desconhecido
VGB	CYP3A4	Não	500 mg/semana	500-3000 mg/d (bid)	Seguro; desconhecido
ETS	CYP3A4	Reduzido por indutores CYP3A4	5-10 mg/kg/d/cada duas semanas	20-40 mg/kg/d (tid)	Seguro; desconhecido
GBP	Renal	Não	300 mg/cada três dias	900-3600 mg/d (bid; tid)	Seguro; baixo
PGB	Renal	Não	75-150 mg/cada 3 dias	150-600 mg/d (bid; tid)	Seguro; desconhecido
PHT	CYP2C9, 2C19	Indutor P450 e ITG; PHT; VPA. Reduzido por indutores	50-100 mg/cada 3 a 5 dias	200-300 mg/d (bid; tid)	Inseguro; intermediário
CBZ	CYP3A4	Indutor largo espectro (e ITG, VPA). Metabolizado por CYP3A4, aumentado por inibidores (eitromicina, verapamil, fluoxetina, etc.)	200-400 mg/semana	600-1200 mg/d (bid; tid)	Inseguro; intermediário
ITG	UGT	Aumentado por VPA, reduzido por indutores (incluindo ACO)	Complexo; ver referências.	100-400 mg/d (qd, bid)	Seguro; baixo #
OXC	70% UGT, renal	Indutor CYP3A4 e ITG; PHT; VPA se > 900 mg; inibidor CYP2C19. Reduzido por indutores	150 mg/cada 3 a 7 dias	800-1800 mg/d (bid; tid)	Inseguro; baixo #
LCM	Renal	Reduzido por indutores (p.e. CBZ, PHB, PHT)	100 mg/cada 3 a 7 dias	400-600 mg/d (bid)	Seguro; desconhecido
ESL	Renal	Indutor CYP3A4; inibidor CYP2C19 (PHT). Reduzido por indutores (por exemplo, PHT ou CBZ)	400 mg/semana	800-1200 mg/d (qd)	Inseguro; desconhecido

(Continua)

Tabela (continuação)

FACE	Metabolização principal	Interações	Titulação	Dose terapêutica	Mulher (segurança com ACO; risco na gravidez)
ZNS	Renal	Reduzido por indutores	100 mg/cada 3 a 7 dias	200-600 mg/d (bid; tid)	Seguro; baixo
LEV	Renal	Não	500 mg/cada 3 dias	1000-3000 mg/d (bid)	Seguro; baixo #
VPA	UGT, 2C9, 2C19	Inibidor largo espectro. Aumenta PHT, PHB, PMV, ITG por indutores	500 mg/cada 3 a 7 dias	600-1500 mg/d (bid ou id se liberação lenta)	Seguro; alto
TPM	Renal	Reduzido por indutores	25 mg/semana	100-400 mg/d (bid; tid)	Seguro até 200 mg/d; intermédio #
PER	CYP3A4, 3A5	Não	2 mg/cada 3 a 7 dias	8-12 mg/d (qd)	Seguro até 12 mg/d; desconhecido

- Contracetivo oral: indutores diminuem eficácia (Tabela 2), ACO ↓ níveis de LTG;
- Doenças oncológicas: VPA pode ↑ a toxicidade da QT; indutores podem diminuir eficácia.

BIBLIOGRAFIA

1. Schmidt D. Starting, Choosing, Changing, and Discontinuing Drug Treatment for Epilepsy Patients. *Neurol Clin.* 2016;34(2):363-81, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2015.11.007.
2. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014;348:g254. doi: 10.1136/bmj.g254.
3. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(2):508-536. doi: 10.1212/CON.0000000000000715.
4. Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(2):408-30. doi: 10.1212/CON.0000000000000713.
5. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:417-32. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.
6. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24.
7. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia.* 2019;60(12).
8. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):526-48.
9. Glauser et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):551-63.
10. Beniczky S, Rampf S, Asadi-Pooya, Rubboli G, Perucca E, Sperling MR. Optimal choice of antiseizure medication: Agreement among experts and validation of a web-based decision support application. *Epilepsia.* 2021;62(1):220-7.

Síndrome de Guillain-Barré

LUÍS RIBEIRO, TERESA COELHO

DEFINIÇÃO

Sob o termo síndrome de Guillain-Barré (SGB) encontra-se um conjunto de síndromes clínicas manifestadas por uma poliradiculoneuropatia inflamatória aguda com resultante fraqueza muscular e reflexos osteotendinosos diminuídos. A heterogeneidade clínica permite a classificação da SGB em vários subtipos, nomeadamente: poliradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP); neuropatia axonal motora aguda (AMAN); neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN) e síndrome de Miller-Fisher^{9,13}.

EPIDEMIOLOGIA

A maior parte dos estudos epidemiológicos da SGB foram feitos nos Estados Unidos da América (EUA) e Europa, e a incidência global varia de 0,8 a 1,9 por cada 100.000 habitantes. Apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a incidência aumenta com a idade (0,6 por 100.000 nas crianças e 2,7 por 100.000 em pessoas com mais de 80 anos). Existe uma ligeira predominância do sexo masculino (1,5:1) particularmente em doentes idosos. Apesar de não existirem diferenças raciais na incidência global, há diferenças demográficas importantes na incidência dos diferentes subtipos de SGB. Na Europa e América do Norte, a AIDP é o subtipo mais frequente (representando cerca de 90% dos casos), enquanto em países asiáticos e da América Latina as formas axonais são mais frequentes (representando cerca de 30 a 50% dos casos)^{6,9,13}.

FISIOPATOLOGIA

É uma doença imunomediada, na qual os mecanismos de imunidade humoral e celular terão implicação no seu desenvolvimento. Classicamente, há descrição de uma infeção nas semanas que antecedem o início da clínica (tanto bacteriana, por exemplo, *Campylobacter jejuni*, como vírica, por exemplo, Influenza, SARS-CoV-2), sendo também bem descrito na literatura a sua associação à inoculação de diversas vacinas. Julga-se que estes eventos levem à produção de anticorpos que reagem cruzadamente com gangliosídeos e glicolípidos específicos (por exemplo, GM1) que estão distribuídos difusamente pela mielina do sistema nervoso periférico – processo denominado por mimetização molecular^{2,3,11,12,18,20}. Os achados patológicos na SGB incluem a infiltração linfocítica de raízes e nervos periféricos (incluindo nervos cranianos), seguida de destruição da mielina mediada por macrófagos. Este processo resulta na deficiente propagação do impulso elétrico com eventual ausência ou atraso marcado da condução,

sendo que a recuperação está tipicamente associada a remielinização. Em alguns doentes com inflamação severa pode haver, secundariamente, destruição axonal e, menos frequentemente, pode haver um ataque imune diretamente direcionado aos axónios.

ASPETOS CLÍNICOS

A apresentação típica da SGB corresponde a um quadro de fraqueza muscular bilateral rapidamente progressiva (ao longo de poucos dias), classicamente descrita como ascendente e de início na porção distal dos membros inferiores (embora possa iniciar-se proximalmente ou até nos membros superiores) que pode envolver mais parte os nervos cranianos. Outros doentes podem apresentar, precocemente, atingimento facial, oculomotor ou bulbar e só depois haver fraqueza apendicular (síndrome de Miller-Fisher). Para além do défice de força, os doentes podem apresentar alterações sensitivas, ataxia e disfunção autonómica. A dor muscular ou radicular é frequente e pode anteceder a clínica. A maior parte dos doentes terá reflexos osteotendinosos reduzidos ou abolidos (no entanto, a hiperreflexia pode estar presente, particularmente em alguns subtipos)^{6,8}. Segundo o mais descrito na literatura, a fraqueza muscular progride até quatro semanas, mas na prática clínica a maior parte dos doentes atinge o seu *nadir* até duas semanas e, raramente, esta progride até às seis semanas. Durante a fase progressiva, 20-30% dos doentes desenvolve insuficiência respiratória com necessidade de ventilação invasiva e, consequentemente, admissão em cuidados intensivos. Apesar das diferentes variantes do SGB terem em comum alguns aspetos do padrão evolutivo, fisiopatologia e clínica, há importante diferença prognóstica entre elas. A AIDP corresponde a um processo de desmilitinização monofásico no qual se atinge um plateau clínico às duas ou quatro semanas, com recuperação tipicamente completa com a remielinização ao final de algumas semanas a poucos meses. A AMAN é um subtipo puramente motor tipicamente caracterizado por défice de força simétrico e rapidamente progressivo com precoce atingimento respiratório. Cerca de 70% tem infeção prévia por *Campylobacter jejuni* (consequentemente elevados títulos de anticorpos antigangliosídeos) e até 30% tem hiperreflexia (podendo confundir o diagnóstico). A probabilidade de recuperação é mais variável, mas frequentemente assiste-se a recuperação completa podendo, no entanto, ser mais demorada dos que a anterior. A AMSAN difere da prévia ao adicionar também atingimento sensitivo, o prognóstico desta variante é pior do que as anteriores, sendo a taxa de recuperação completa inferior. A variante Miller-Fisher corresponde a cerca 5% dos casos de SGB e caracteriza-se por uma tríade de ataxia (desproporcional ao grau de disfunção sensitiva), arreflexia e oftalmoplegia. A instalação de uma oftalmologia externa de modo agudo é um sinal cardinal desta variante. A tríade não tem de ser completa para ser feito o diagnóstico e frequentemente existe também fraqueza muscular apendicular, ptose, paresia facial ou bulbar. Está associada a presença de anticorpos anti-GQ1b. O prognóstico é geralmente favorável¹¹. Existem ainda outras variantes mais raras (SGB puramente sensitivo e variante braquio-cervico-faríngea) que não serão abordadas por fugirem ao âmbito deste manual. ^{1,3,6,8,17}

DIAGNÓSTICO

O da SGB é clínico, pelo que o mais importante é uma história clínica e um exame neurológico compatíveis. No entanto, deve ser realizado estudo laboratorial básico (hemograma, ionograma, função renal, hepática e tiroideia, vitamina B12 e folatos) para exclusão de diagnósticos diferenciais. O estudo de líquido é recomendado, sendo o achado típico a dissociação albumino-citológica (a qual corresponde a proteinorraquia

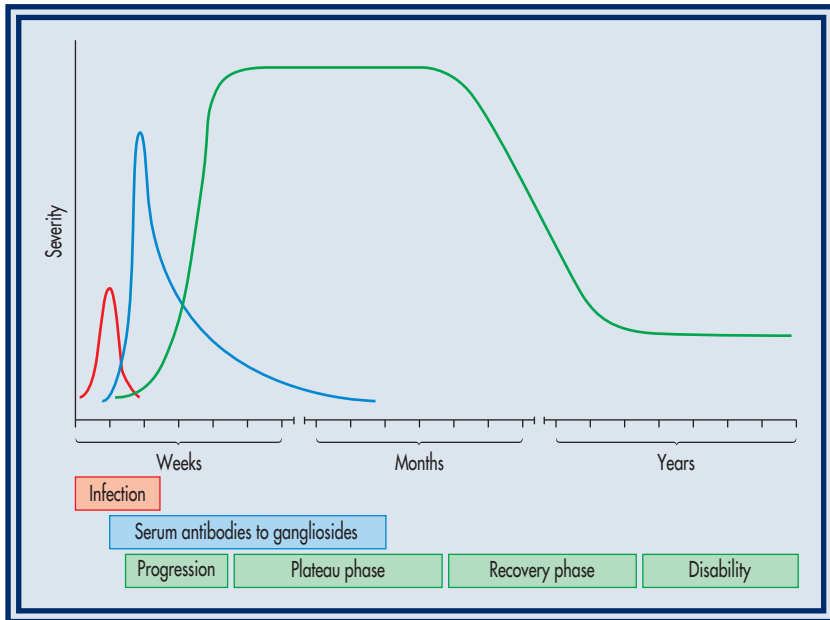


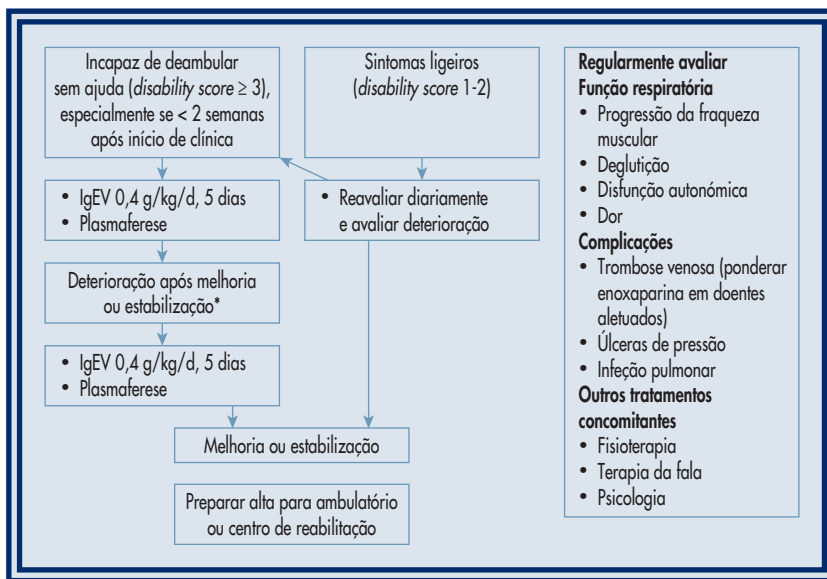
Figura 1. Time course da síndrome de Guillain-Barré (adaptado de *Lancet*. 2016; 388:717-27. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)).

sem pleocitose), embora a normalidade desta análise não exclua o diagnóstico particularmente quando realizada precocemente (nos primeiros dias de clínica)⁶. A eletromiografia e os estudos de condução nervosa são muito úteis no diagnóstico (embora não obrigatórios) e no prognóstico, sendo este um exame de elevada sensibilidade particularmente quando realizado entre os 12.^o-15.^o dias de clínica (embora um exame normal não exclua o diagnóstico particularmente se realizado antes do 12.^o dia)¹⁵. A presença de latências distais prolongadas, velocidades de condução diminuídas, dispersão temporal, bloqueios de condução, ondas F prolongadas ou ausentes e reflexo H prolongado ou ausente são todos sinais que suportam desmielinização e, portanto, SGB. A titulação de anticorpos antigangliosídeos não é necessária para o diagnóstico (presentes em cerca de 60-70% dos doentes) mas pode ter utilidade na identificação das diferentes variantes de SGB (anti-GM1 mais frequentemente associado ao AMAN e anti-GQ1 à síndrome de Miller-Fisher)^{6,15}. A realização de testes de função respiratória (pressão inspiratória máxima [PIM]; pressão expiratória máxima [PEM] e capacidade vital [CV]) são recomendados, refletem a função respiratória neuromuscular e predizem a força diafragmática. Doentes com valores de CV inferiores a 15-20 ml/kg, valores de PIM inferiores a 30 cm/H₂O e/ou valores de PEM inferiores a 40 cm/H₂O devem ser sinalizados como tendo elevada probabilidade de vir a necessitar de ventilação invasiva. Estudos imagiológicos (ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada) da coluna são recomendados para a exclusão de diagnósticos alternativos (nomeadamente

Figura 2. Guillain-Barré disability score

Score	Descriptions
0	A healthy state
1	Minor symptoms and capable of running
2	Able to walk 10 m or more without assistance but unable to run
3	Able to walk 10 m across an open space with help
4	Bedridden or chairbound
5	Requiring assisted ventilation for at least part of the day
6	Dead

Adaptado de Lancet. 2007;6(7):P589-594. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70130-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70130-8).



Fluxograma terapêutico da síndrome de Guillain-Barré

*Se agravamento após oito semanas, reconsiderar o diagnóstico e ponderar polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP).

causas mecânicas de mielopatia) e, adicionalmente, podem revelar achados que apoiam o diagnóstico (realce das raízes com gadolínio)^{5,7,15,17,16}.

TRATAMENTO

O tratamento desta patologia é essencialmente de suporte, devendo regularmente ser avaliado agravamento clínico, incluindo monitorização da função respiratória e alterações disautonômicas que impliquem medidas de suporte mais invasivas como, por

exemplo, a intubação orotraqueal na primeira. Não obstante, em alguns doentes, mediante o seu *score* funcional, como se pode observar no fluxograma abaixo, poderá ser indicada a terapêutica com imunoglobulinas ou plasmafereze^{4,10,13,14,16,19}.

PROGNÓSTICO

O prognóstico do SGB é variável como acima foi sendo descrito, pode variar de recuperação completa em poucas semanas à morte. O caso mais frequente corresponde a um pico de sintomas ao 10.^o-14.^o dias de clínica com recuperação completa ou praticamente completa ao final de algumas semanas a meses. Cerca de 80% dos doentes têm marcha independente aos seis meses e 60% atingem força normal aos 12 meses. Estima-se que cerca de 15-20% ficarão com défices residuais, 1-10% ficarão com défices severos e os restantes terão recuperação completa. A velocidade de recuperação é altamente variável (semanas a meses), sendo tipicamente mais lenta quando há atingimento axonal. A mortalidade varia entre diferentes estudos entre 2-10% (sendo menor em hospitais terciários com equipas mais especializadas). São fatores de mau prognóstico: idade superior a 57 anos; necessidade de cuidados intensivos; necessidade de ventilação invasiva; valor de *Medical Research Council* (MRC) inferior a 40; hospitalização superior a 11 dias; infeção gastrointestinal precedente. Valores de potencial de ação muscular composto (CMAP) inferiores a 20% do normal estão associados a mau prognóstico e a sua persistência após um mês do início da clínica tem acrescido valor de mau prognóstico. Tipicamente, é uma doença monofásica, pelo que a recaída é rara^{5,16,17,19}.

BIBLIOGRAFIA

1. Wakerley BR, Yuki N. Mimics and chameleons in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Pract Neurol*. 2015;15:90-99.
2. Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol*. 2013;34:453-59.
3. Huizinga R, van den Berg B, van Rijs W, Tio-Gilen AP, Fokkonk WJ, Bakker-Jonges LE, et al. Innate immunity to *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2015;78:343-54.
4. Hughes RA, Wijidicks EF, Benson E, et al. for the Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2005; 62: 1194-98.
5. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2011;76:968-75.
6. Webb AJ, Brain SA, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. 2015;86(11):1196-201.
7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 (suppl):S21-24.
8. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol*. 2012; 259:1181-90.
9. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Ito M, Odaka M. et al, for the Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29:599-612.
10. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):598-604.
11. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology*. 1993;43:1911-17.
12. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995; 118(Pt 3):597-605.
13. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366:1653-66.
14. Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54: 957-60.

15. Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010;41:202-07.
16. Netto AB, Taly AB, Kulkarni GB, Rao UG, Rao S. Mortality in mechanically ventilated patients of Guillain Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14:262-66.
17. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:469-82.
18. Jacobs BC, Koga M, van Rijs W, Geleijns K, van Doorn PA, Willison HJ, et al. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol*. 2008;194(1-2):181-90.
19. Bersano A, Carpo M, Allaria S, Franciotta D, Citterio A, Nobile-Orazio E. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome. *J Neurol*. 2006;253(2):214-8.
20. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-6. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17.

Crise miastênica

PAULO VENÂNCIO-FERREIRA, TERESA COELHO

DEFINIÇÃO

A crise miastênica (CM) corresponde a uma complicação da miastenia gravis (MG) em que ocorre insuficiência respiratória com necessidade de intubação e ventilação mecânica por fraqueza dos músculos respiratórios e/ou bulbares¹. Trata-se de uma urgência neurológica² que, em conjunto com a síndrome de Guillain-Barré (SGB), é uma das causas mais comuns de insuficiência respiratória aguda primária neuromuscular em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)³.

EPIDEMIOLOGIA

Nos doentes com MG, 15-20% vão desenvolver pelo menos um episódio de CM⁴, geralmente entre 8 a 12 meses desde o início da doença. No entanto, a CG pode ser a apresentação inicial de MG em cerca de 20% dos doentes. Apresenta uma distribuição bimodal: < 55 anos (sexo feminino 4:1) e > 55 anos (afeta ambos os sexos na mesma proporção). A idade média de apresentação é de 59 anos⁴.

ASPETOS CLÍNICOS

A história nos doentes com história conhecida de MG geralmente aponta para agravamento da fraqueza, quer sistêmica quer bulbar, embora raramente o sintoma de apresentação possa ser insuficiência respiratória isolada².

Dada a fraqueza generalizada, os doentes podem não apresentar sinais de dificuldade respiratória, incluindo, por exemplo, o uso de músculos acessórios. Além disso, a síndrome clínica pode ser confundida e agravada por aumento de dose de anticolinesterásicos, que podem precipitar uma crise colinérgica (CC). Esta CC pode associar-se inicialmente a salivação, sintomas gastrointestinais e, finalmente, agravamento da fraqueza muscular².

Existem vários fatores que podem precipitar CM, incluindo infecções (~40%) e vários fármacos^{1,4} (Tabela 1). No entanto, até 30% dos casos podem não apresentar um fator desencadeante evidente⁴.

DIAGNÓSTICO

1. CM iminente (*impending myasthenic crisis*) – agravamento clínico rápido que, na opinião do médico assistente, pode levar a CM num curto período de tempo (dias a semanas)³.

Tabela 1. Potenciais desencadeantes de crise miastênica

- Infecções	- Fármacos
- Cirurgias	Antibióticos
- Gravidez	Antiarrítmicos
- Stress	Bloqueadores da junção neuromuscular
- Diminuição de medicação imunossupressora	Quinina
	Esteróides
	Lítio
	Toxicidade do magnésio
	Verapamil
	Hormonas tiroideias
	β -bloqueadores
	Cloroquina
	Fenitoína
	Penicilamina

Tabela 2. Tratamentos de primeira linha usados na crise miastênica

	Plasmaferese	Imunoglobulinas
Posologia	Uma sessão em dias alternados durante 10 dias	400 mg/kg durante 5 dias
Resposta	Melhoria em 2 dias, efeito de 3-4 semanas	Melhoria em 4-5 dias, efeito de 4-8 semanas
Vantagens	Resposta a tratamento mais rápida	Maior facilidade de administração Menos efeitos adversos
Desvantagens	Necessidade de acesso venoso central	Resposta a tratamento mais lenta
Contraindicações	Instabilidade hemodinâmica, hemorragia interna, doença coronária instável	Défice de IgA

- CM manifesta (*manifest myasthenic crisis*) – agravamento da fraqueza associada a miastenia com necessidade de intubação ou ventilação não-invasiva para evitar entubação (exceto quando usadas em contexto de rotina pós-operatória)³.

TRATAMENTO

- Tanto a CM iminente como manifesta devem ser abordadas em regime de internamento, nomeadamente em UCI.
- Suspensão/diminuição de fármacos associados a agravamento de MG.
- Monitorização da força dos músculos respiratórios.
- Se provas alteradas, realização de intubação, com suspensão temporária de anticolinesterásicos.
- Início rápido de tratamento com plasmaferese (PF) ou imunoglobulinas (IgIV) (Tabela 2).
- Associadamente, início de corticoides, como prednisolona (60-100 mg/dia) em conjunto com PF/IgIV (apesar de ser um potencial desencadeante, é seguro nos

doentes entubados e os seus efeitos só ocorrem vários dias depois, quando o uso é mais seguro) e sua continuação posterior¹⁻⁴.

Nota: Na presença de doente com indicação para PF mas sem condições clínicas para tal, poderá ser usada como alternativa imunoabsorção plasmática (IA), associada a eficácia semelhante e a menos efeitos laterais. Ao contrário da PF, a IA permite uma depuração praticamente completa das Ig e imunocomplexos circulantes, sem afetar outras proteínas do plasma ou necessidade de substituição com plasma fresco congelado, albumina ou IgIV^{5,6}.

PROGNÓSTICO

A mortalidade em doentes com CM varia entre os 5-19%. As principais causas de morte incluem choque séptico e insuficiência respiratória. Aproximadamente 25% dos doentes conseguem ser extubados em uma semana, 50% em duas semanas e 75% em um mês¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall RS, Mayer SA. On Call Neurology: On Call Series. Elsevier Health Sciences. 2007;250-4.
2. Muscle and Neuromuscular Junction Disorders. Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25(6):1785-1806.
3. Neurocritical Care. Continuum (Minneapolis Minn). 2021;27(5):1344-64.
4. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. The Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.
5. Stummvoll G, Aringer M, Handisurya A, Derfler K. Immunoabsorption in autoimmune diseases affecting the kidney. In WB Saunders. Seminars in nephrology. 2017;37(5):478-87.
6. Ipe TS, Davis AR, Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. Frontiers in Neurology. 2021;1355.

Mioclônias

RITA RODRIGUES, RITA SIMÕES

DEFINIÇÃO

As mioclônias são movimentos involuntários que se caracterizam por abalos musculares, súbitos e breves, que podem ser causados por contração muscular excessiva (mioclônias positivas) ou por perda do tônus muscular (mioclônias negativas).

CLASSIFICAÇÃO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Podem ser classificadas de acordo com a distribuição corporal (Figura 1), de acordo com a neurofisiologia subjacente (Figura 2) e de acordo com a etiologia (Figura 3).

A classificação neurofisiológica é a mais prática uma vez que identifica a presumível fonte das mioclônias, orientando a abordagem diagnóstica e terapêutica.

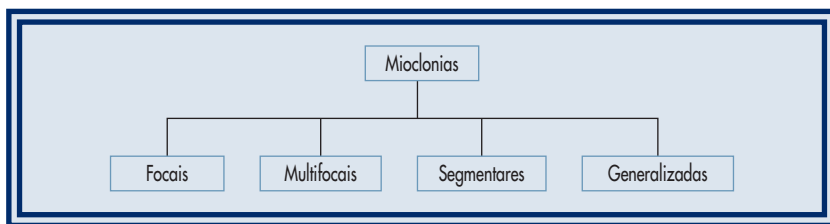


Figura 1. Classificação anatômica.

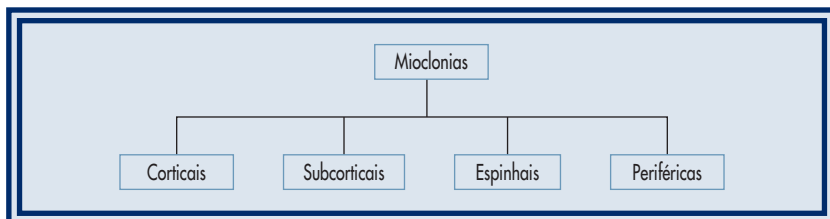


Figura 2. Classificação neurofisiológica.

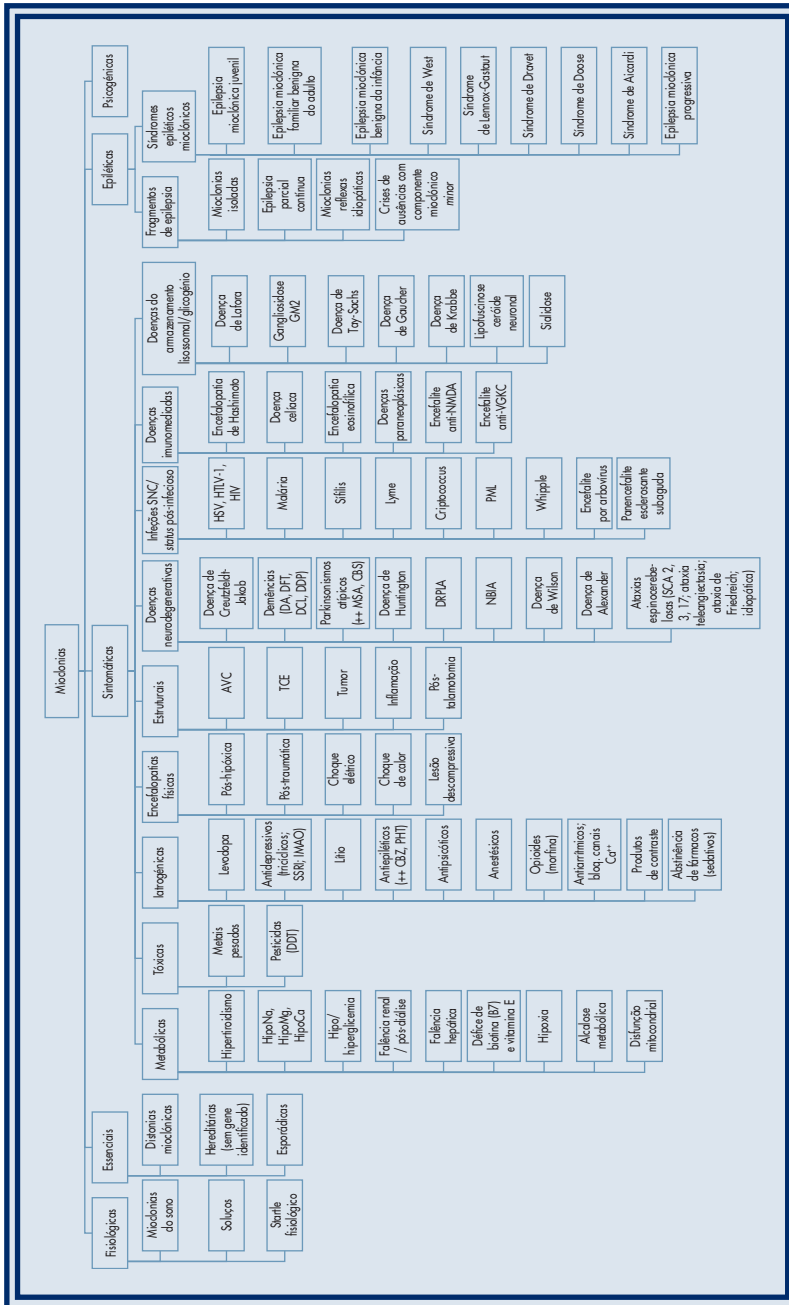


Figura 3. Classificação etiológica.

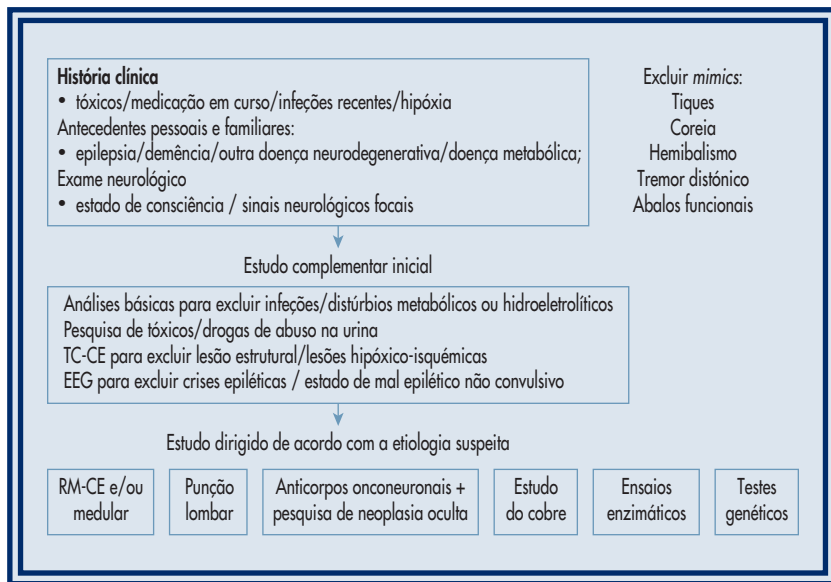


Figura 4. Algoritmo diagnóstico.

Mioclônias corticais:

- Forma mais comum;
- Afetam predominantemente os MS e face (> representatividade cortical destas áreas);
- Sensíveis aos estímulos (táteis ++; visuais);
- Se prolongadas → epilepsia parcial contínua (estado de mal epilético focal).

Mioclônias subcorticais (isto é, mioclônias do tronco cerebral):

- Não segmentares: *startle* fisiológico, hiperecplexia e mioclônias reflexas reticulares:
 - Sensíveis aos estímulos (auditivos ++; táteis; visuais);
- Segmentares: mioclônias do palato (definido como tremor por alguns autores).
 - Mioclônias negativas podem ser corticais ou subcorticais (incluem asterixis, mioclônias negativas axiais e dos MI; mioclônias epiléticas negativas).

Mioclônias espinhais: segmentares ou proprioespinais (refletindo a organização medular segmentar e a presença de vias proprioespinais ou espinhais intrínsecas que conectam os diferentes segmentos espinhais):

- Podem estar presentes em repouso e persistir durante o sono;
- Podem ou não ser sensíveis ao estímulo;
- As mioclônias segmentares têm geralmente uma lesão estrutural subjacente, enquanto as proprioespinais não têm etiologia clara na maioria dos casos.

Tabela 1. Tratamento sintomático das mioclonias

Fármaco	Posologia	Principais indicações	Efeitos adversos
Clonazepam	Dose inicial: 0,5 mg/dia (2 tomas) Dose manutenção: 1,53 mg/dia (2/3 tomas) Dose máxima: 12 mg/dia	Mioclonias corticais, subcorticais (reticulares reflexas e palata) e espinais Distonia mioclônica	Sonolência, fadiga, secura, tolerância, habituação, adição, déficit cognitivo
Levetiracetam	Dose inicial: 500-1000 mg/dia (2 tomas) Dose manutenção: 1000-3000 mg/dia Dose máxima: 4000 mg/dia	Mioclonias corticais Epilepsia (EM) Mioclonias do palato e espinais segmentares	Alteração do comportamento e do humor, fadiga, sonolência, tonturas
Piracetam	Dose inicial: 2,4 g/dia (3 tomas) Dose de manutenção: 2,4-20 g/dia Dose máxima: 24 g/dia	Mioclonias corticais	Diarreia, ↑ peso, sonolência, insônia, ansiedade, depressão, rash
Ácido valpróico	Dose inicial: 1,5 mg/kg/dia (2/3 tomas) Dose de manutenção: 1200-2000 mg/dia Dose máxima: 2500 mg/dia	Mioclonias corticais Epilepsia (EM) e EAI Mioclonias do palato	Síntomas GI, ↑ peso hepatotoxicidade, síndrome de Reye, agranulocitose/anemia aplásica, tremor, alopecia
Zonisamida	Dose inicial: 50 mg/dia Dose de manutenção: 100 mg 2x/dia Dose máxima: 300 mg/dia	Mioclonias corticais, subcorticais e proprioceptuais	Acidose metabólica, nefrolitase, parestesias, tonturas, rash idiossincrásico
Toxina botulínica	Variável de acordo com o músculo a injetar	Mioclonias do palato, espinais segmentares e perifericas (espasmo hemifacial)	Fraqueza muscular excessiva (variável com o local da injeção: distাগia, parésia facial, diplopia, etc.)

Outros: baclofeno oral/intratecal; lamotrigina; topiramato; riluzefinidil; diazepam; fenobarbital; piridona; terebenazina.
Nota: A carbamazepina e o fenitoína podem agravar as mioclonias e devem ser evitadas.

Mioclonias periféricas: secundárias a lesões dos nervos periféricos, plexos, raízes ou, raramente, corno anterior da medula. O exemplo mais comum é o espasmo hemifacial; as outras causas são raras.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Veja a figura 4.

TRATAMENTO

As mioclonias podem ser reversíveis com o tratamento da etiologia subjacente, embora os tratamentos dirigidos sejam raros. Na maioria, o tratamento é sintomático (Tabela 1).

BIBLIOGRAFIA

1. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):47-62. doi: 10.1177/1756285610395653.
2. Mills K, Mari Z. An Update and Review of the Treatment of Myoclonus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:512. doi: 10.1007/s11910-014-0512-2.
3. Robottom BJ, Factor SA, Weiner WJ. Movement Disorders Emergencies Part 2 - Hyperkinetic Disorders. *Arch Neurol*. 2011;68(6):719-24. doi: 10.1001/archneurol.2011.117.
4. Caviness JN. Classification and evaluation of myoclonus. Uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-evaluation-of-myoclonus>. Acedido em abril, 2021.
5. Caviness JN. Treatment of myoclonus. Uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myoclonus>. Acedido em abril, 2021.
6. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(4):1055-80.

Discinesias agudas

RITA RAIMUNDO, RITA SIMÕES

As discinesias agudas são um distúrbio do movimento com uma fenomenologia muito heterogênea, variando entre manifestações coreicas, distônicas, mioclónicas e balísticas. Neste capítulo vamos centrar-nos nas mais frequentemente observadas no serviço de urgência: as discinesias tardias e discinesias na doença de Parkinson idiopática (DPI).

DISCINESIAS TARDIAS

Definição

Doenças do movimento hiperkinéticas associadas ao uso crónico de bloqueadores dos recetores da dopamina (habitualmente 3-6 semanas).

Epidemiologia

Uma das causas mais comuns de manifestações hiperkinéticas de início na idade adulta.

Fatores de risco

- Sexo feminino;
- Idade avançada;
- Ascendência africana;
- Perturbação afetiva, tabagismo, diabetes *mellitus*.

Etiologia

Tipicamente associada ao uso de antipsicóticos típicos como haloperidol (cerca de 20% dos doentes), e a antieméticos bloqueadores dos recetores de dopamina, entre muitos outros fármacos (ver Tabela 1).

Fisiopatologia

As hipóteses atualmente vigentes englobam um estado de hipersensibilidade persistente à dopamina, a toxicidade dos antipsicóticos no estriado e a desregulação da transmissão GABAérgica.

Manifestações clínicas

- Movimentos involuntários repetitivos e relativamente rítmicos:
- Discinesias orobucolinguais: mais comuns, caracterizadas por movimentos de mastigação, protusão da língua, *lip-smacking*, entre outros. Habitualmente poupam o andar superior da face (em oposição à doença de Huntington);

Tabela 1. Fármacos associados a discinesias tardias

Antipsicóticos típicos (1.ª geração) e atípicos (2.ª geração)	Antieméticos (metoclopramida, proclorperazina, prometazina)
Anticolinérgicos (trihexifenidilo)	Anti-histamínicos (hidroxizina, cinarizina, flunarizina)
Lítio	Antimaláricos (cloroquina)
Antidepressivos tricíclicos (trazodona, clomipramina, doxepina, amitriptilina)	Anti-hipertensores (antagonistas dos canais de cálcio)
SSRI (fluoxetina, sertralina)	Ansiolíticos (agonistas GABA e barbitúricos)
Inibidores da MAO	Antibióticos (ciprofloxacina)
Antiepiléticos (carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, gabapentina, valproato)	Hormonas sexuais (estrogénio)

- Movimentos coreicos: tronco (opistótonos) e pélvis (*pelvic thrusting*);
- Discinesias respiratórias: padrões respiratórios irregulares e hiperventilação transi-tória.

Os sintomas manifestam-se habitualmente cerca de três a seis meses após toma contínua destes fármacos, contudo já foi reportada a sua apresentação após uma toma. Também está descrito o aparecimento destes sintomas após a suspensão ou redução do fármaco precipitante (*withdrawal dyskinesia*).

Tratamento

- Prevenção: preferir o uso de antipsicóticos atípicos, nomeadamente a clozapina (iniciar com 6,5-12,5 mg id, aumentar 25-50 mg a cada 3-7 dias até máx. de 550 mg/dia bid);
- Descontinuação do fármaco precipitante;
- *Withdrawal dyskinesia*: desmame muito lento do fármaco e inclusive reintroduzi-lo;
- Tratamento farmacológico:
 - Inibidores da VMAT2 (*vesicular monoamine transporter 2*) (evidência nível A):
 - Tetrabenazina (iniciar com 12,5 mg id, aumentar semanalmente 12,5 mg/dia até máx. de 100 mg/dia tid);
 - Valbenazina e deutetetrabenazina (indisponíveis em Portugal);
 - Antioxidantes:
 - *Ginkgo biloba* (evidência nível B: doses não definidas na literatura);
 - Vitamina E (evidência nível U: doses não definidas na literatura);
 - Clonazepam (evidência nível B: iniciar com 0,5 mg/dia, aumentar 0,5 mg a cada 5 dias até máx. de 4 mg/dia);
 - Amantadina (evidência nível C: iniciar com 100 mg/dia, aumentar semanalmente 100 mg até máx. de 300 mg/dia tid);
- Casos graves e refratários: estimulação cerebral profunda (DBS) dos globos pálidos internos (GPi) (evidência nível C).

Prognóstico

Habitualmente, os sintomas melhoram com a suspensão do fármaco precipitante, contudo em cerca de 10-30% dos doentes tornam-se irreversíveis e persistentes.

DISCINESIAS NA DOENÇA DE PARKINSON IDIOPÁTICA

Definição

Movimentos involuntários associados ao tratamento dopaminérgico; complicações motoras da DPI.

Epidemiologia

Ocorrem em ~33% dos doentes após dois anos de terapêutica com levodopa e em até 75% após 10 anos de terapêutica.

Fatores de risco

- Dose de levodopa (e não-duração do tratamento);
- Tempo de duração da DPI;
- DPI de início precoce;
- Flutuações motoras;
- Fenótipo acinético-rígido;
- Assimetria marcada de captação do núcleo caudado no DaTScan;
- Sexo feminino, baixo peso corporal, não-fumadores, subtipo ansioso-depressivo.

Manifestações clínicas

Movimentos coreicos, distônicos, mioclônicos ou balísticos; com distribuição focal, segmentar ou generalizada. Podem ser ou não incômodas.

Tipos

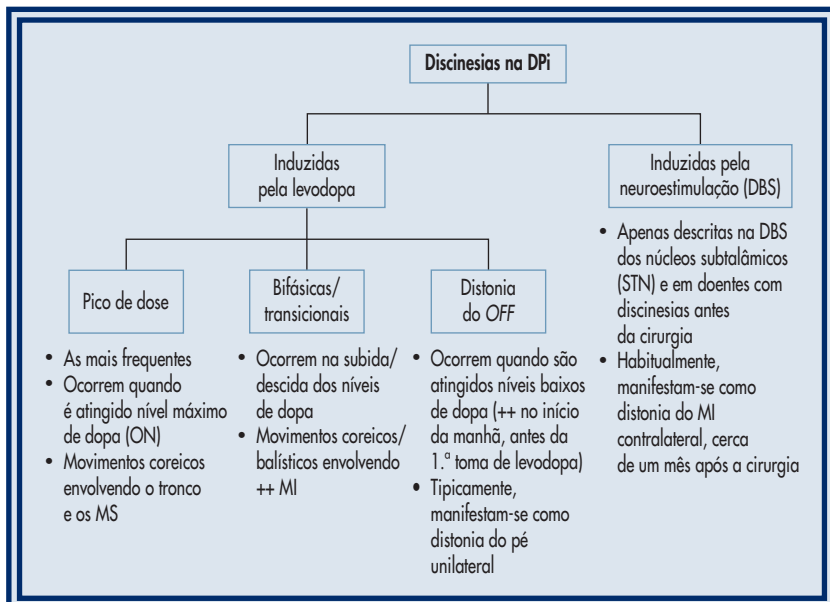


Figura 1. Tipos de discinesias na doença de Parkinson idiopática.

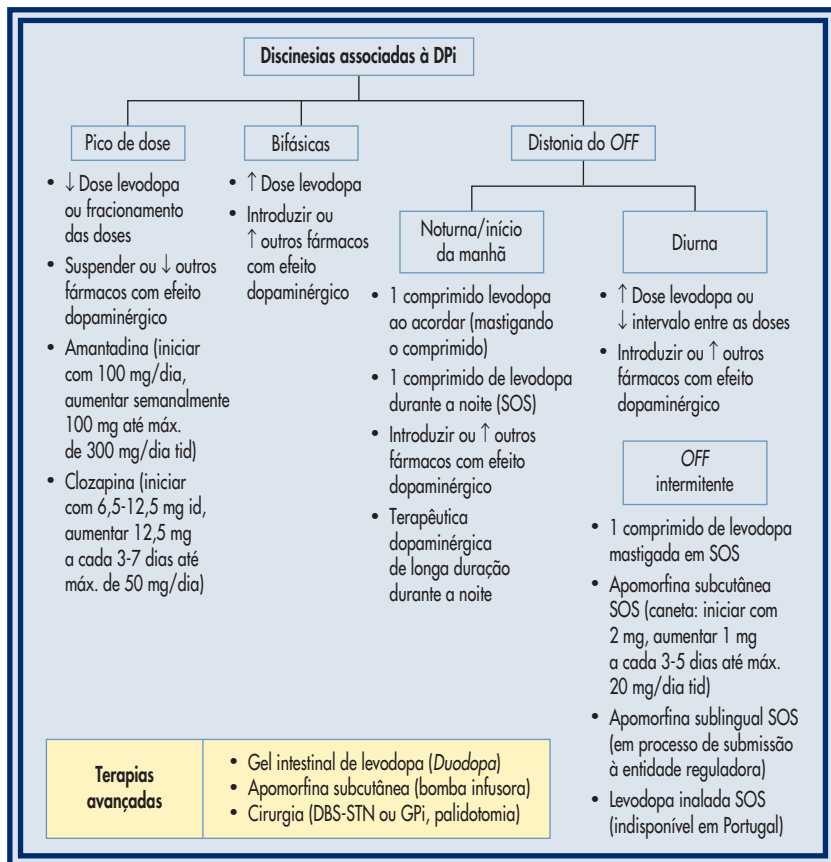


Figura 2. Tratamento das discinesias associadas à doença de Parkinson idiopática.

Fisiopatologia

As hipóteses vigentes atualmente envolvem disfunção dopaminérgica (deservação da substância *nigra* e sensibilização dos recetores de dopamina no estriado), estimulação dopaminérgica pulsátil (não-contínua) e alteração da modulação de vias não-dopaminérgicas.

Complicações relacionadas com as discinesias

Em situações de agravamento do padrão de discinesias, estes movimentos podem ser de tal forma exuberantes e incómodos que motivem uma atuação emergente.

- Rabdomiólise: com possível evolução para insuficiência renal aguda;
- Desidratação;
- Traumatismos:

- Sintomas não-motores associados às discinesias: psicose, euforia;
- Discinesias respiratórias/distonia laríngea;
- Síndrome de discinesias-hiperpirexia: síndrome rara, mas fatal, caracterizada pela presença de hiperpirexia e discinesias generalizadas, frequentemente associada a alteração do estado de consciência, disautonomia e elevação da CK. Desencadeada por temperatura ambiente elevada, infeções, trauma ou alterações recentes do tratamento dopaminérgico. Diagnóstico diferencial com síndrome maligna dos neurolépticos e síndrome serotoninérgico.

Tratamento

- Tratamento em fase aguda:
 - Redução da terapêutica dopaminérgica;
 - Fluidoterapia endovenosa;
 - Vigilância da temperatura, CK e função renal;
 - Sedação e ventilação mecânica.
- Ajuste farmacológico de forma a prevenir novos episódios:

BIBLIOGRAFIA

1. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 2021;11:612. doi: 10.3390/biom11040612.
2. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, Wang Z. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*. 2021;31:529-42. doi:10.1007/s10286-021-00801-w.
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020; 323:548-60. doi:10.1001/jama.2019.22360.
4. Leta V, Jenner P, Chaudhuri KR, Antonini A. Can therapeutic strategies prevent and manage dyskinesia in Parkinson's disease? An update. *Expert Opin Drug Saf*. 2019. doi: 10.1080/14740338.2019.1681966.
5. Arya D, Khan T, Margolius AJ, Fernandez HH. Tardive Dyskinesia: Treatment Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:69. doi:10.1007/s11910-019-0976-1.
6. Hauser RA, Truong D. Tardive dyskinesia: Out of the shadows. *Jns*. 2018. doi: 10.1016/j.jns.2018.02.009.
7. Jankovic J. Parkinson Disease and Other Movement Disorders. In: Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Elsevier; 2016.
8. Damásio J, Carvalho S. Doenças do movimento induzidas por Fármacos. *Acta Med Port*. 2011; 24:915-22.
9. Ghosh R, Liddle BJ. Emergency presentations of Parkinson's disease: early recognition and treatment are crucial for optimum outcome. *Postgrad Med J*. 2011;87:125e131. doi:10.1136/pgmj.2010.104976.
10. Mowzoon N. Movement Disorders. In: Mowzoon N, Flemming KD, editors. *Neurology Board Review*. Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare USA, Inc; 2007.

Distonia aguda e estado distónico

BRUNA MEIRA, RITA SIMÕES

TRATAMENTO DE REAÇÕES DISTÓNICAS AGUDAS SECUNDÁRIAS A FÁRMACOS

- Tratamento de suporte: via área, respiração, circulação;
- Suspensão do fármaco responsável;
- Reversão farmacológica da distonia:
 - 1.ª linha: biperideno (Akineton®) 5 mg/1 ml – 5 mg IV ou IM;
 - 2.ª linha: anti-histamínico (por exemplo: clemastina 2 mg IV ou IM); clonazepam 1-2 mg PO;
- Prevenção de recorrências: tri-hexifenidilo 2 mg tid durante 2-5 dias, PO;
- Monitorizar durante 24 horas em caso de recorrência.

ESTADO DISTÓNICO

Definição

Exacerbação aguda da distonia com generalização severa.

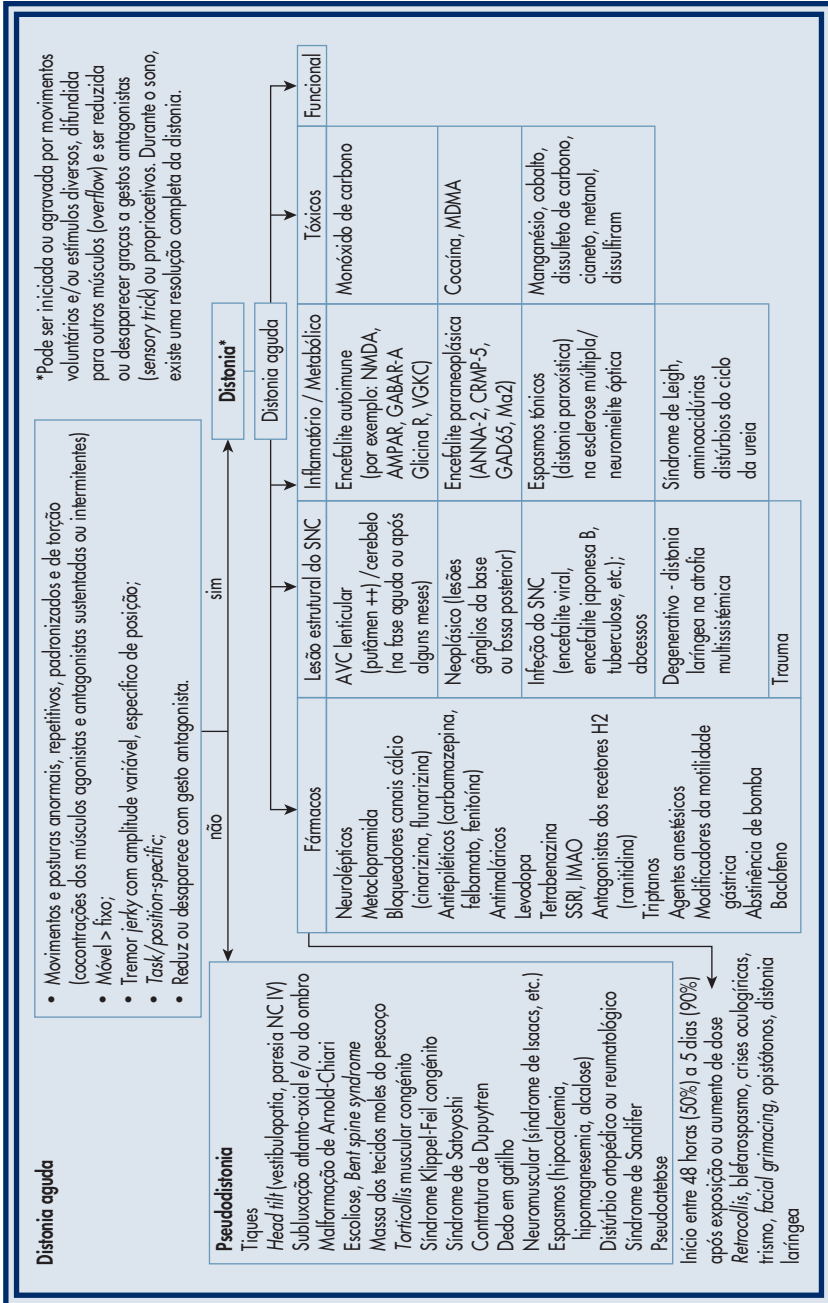
Manifestações clínicas

- Movimentos tónicos (contrações sustentadas e posturas anormais) > movimentos fásicos, rápidos e repetitivos;
- Febre, taquicardia, taquipneia, hipertensão, sudorese e disautonomia, desidratação, rabdomiólise; progride frequentemente com disfunção bulbar e insuficiência respiratória;
- Coreia, balismo ou mioclonias, podem acompanhar a distonia;
- Mais comum em idade pediátrica ou adolescentes (60-80%).

Ocorre habitualmente em doentes com diagnóstico prévio de distonia secundária (distonia secundária a paralisia cerebral é a mais frequente, desencadeada por infeção) ou hereditária (DYT1, doença de Wilson (após início de D-penicilamina); GNAO1, distonia-parkinsonismo de início rápido (DYT12); erros inatos do metabolismo (distúrbios mitocondriais, acidúria glutárica).

Fatores precipitantes

Infeção (causa mais frequente), alteração farmacológica recente (segunda causa mais frequente). Outros precipitantes: neurolépticos (pimozina, haloperidol), trauma, cirurgia, anestesia, distúrbio metabólico, *stress*, dor, DRGE, obstipação, puberdade, falha de



Agravamento contínuo da distonia (posturas interferem com capacidade de tolerar posição sentada ou decúbito)
 + perturbação do sono
 ± distúrbio metabólico (febre, desidratação, ionograma anormal, CK > 1000 IU/L, miogloblinúria)
 ± falência metabólica, renal, respiratória, cardiovascular



Address Precipitant
Tratar precipitantes

Tratar infecção (antibióticos se apropriado)
 Descontinuar fármaco precipitante
 Identificar potenciais precipitantes musculoesqueléticos (por exemplo, subluxação anca)
 Tratar obstipação
 Tratar refluxo gastroesofágico
 Detetar e tratar problemas técnicos de DBS/bomba baclofeno

Begin supportive care
Tratamento de suporte

Admissão urgente na UCI
 Hidratação IV
 Antipiréticos ± cobertores de arrefecimento
 Analgesia (opioides se necessário)
 Restaurar boa qualidade de sono
 Monitorizar: CK, ionograma, enzimas hepáticas
 Tratar rabdomiólise
 Suporte intensivo (intubação/ventilação; ionotrópicos e diálise se necessário)

Tratamento estado distónico
(ABCD)

Calibrate sedation
Sedação

Hidrato de cloral, via oral, 30-100 mg/kg, intervalos de 3-6 h
 +
 Clonidina, via oral, dose inicial 1-5 µg/kg de 8-8 h e aumentar até intervalos 3-3 h ou clonidina, IV, 0,5-2,0 µg/kg/h
 ±
 Midazolam IV 30-100 µg/kg/h
 Propofol 0,3-3 mg/kg/h
 Relaxantes musculares não-despolarizantes

Dystonia specif medications
Tratamentos específicos distonia

Via oral/entérica, em combinação:
 Trihexifenidilo 3-6 mg/dia, ↑ se tolerável
 Tetrabenazina 12,5-100 mg/dia
 Risperidona 2-6 mg/dia,
 Sulpirida 200-800 mg/dia,
 Haloperidol 2-5 mg a cada 4-8 h
 Baclofeno 25 mg TID
 Clonazepam, Flurazepam, Diazepam
 Gabapentina
 Levodopa



Considerar em casos refratários:
 GPI-DBS bilateral (benefício em dias, seguida de melhoria progressiva)
 Bomba de Baclofeno
 Palidotomia/talotomia

bomba de baclofeno intratecal, falha da DBS (*switching off* inadvertido, fim de bateria, *open circuit*). Um terço sem fator precipitante identificado.

Diagnóstico diferencial

Síndrome maligna dos neurolépticos; síndrome serotoninérgica; hipertermia maligna; catatonias; síndrome de abstinência de baclofeno intratecal, reações distônicas agudas secundárias a fármacos.

Alterações analíticas

Leucocitose, ↑ CK, ↑ PCR, mioglobulinúria e mioglobinemia, hipocalcemia, hipercalemia, acidose metabólica, disfunção renal.

Prognóstico

Dez por cento de mortalidade; recuperação completa ou incompleta; recorrência é frequente.

Abordagem terapêutica no estado distônico

Figura.

BIBLIOGRAFIA

1. Gandhi SE, Newman EJ, Marshall VL. Emergency presentations of movement disorders. *Pract Neurol*. 2020;0:1-10.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73.
3. Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(2):105-12.
4. Lumsden DE, King MD, Allen MD. Status dystonicus in childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):674-82.

Coreia aguda e subaguda

ANA ISABEL GONÇALVES, RITA SIMÕES

DEFINIÇÃO

Coreia deriva do grego *khoreia* que significa dança. É um distúrbio hipercinético caracterizado por movimentos involuntários, irregulares, imprevisíveis, breves e aleatórios, simulando uma dança ou sensação de inquietude ao observador¹. A coreia *per se* é uma manifestação clínica que pode surgir isoladamente ou fazer parte de uma constelação de sintomas. Pode ser primária (idiopática ou generalizada) ou secundária (adquirida). Geralmente, as causas adquiridas apresentam um perfil temporal agudo ou subagudo, em contraste com as genéticas que habitualmente têm progressão mais lenta, podendo existir exceções².

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico não está totalmente esclarecido, sendo consensual que existe uma desregulação da via dopaminérgica com diminuição da atividade da via indireta, aumento da estimulação dos receptores D2 da dopamina e consequente aumento do *output* tálamo-cortical (Figura 1)³.

ETIOLOGIA

Tabela 1.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A coreia de instalação aguda e subaguda tem, na grande maioria dos casos, uma etiologia potencialmente tratável. A história clínica deve incluir a descrição detalhada dos antecedentes pessoais (risco vascular, patologia tiroideia, patologia renal em hemodialise, *rash* e artralgias, sintomas de tireotoxicose, infeções recentes), fármacos, exposição a tóxicos, hábitos alcoólicos e outras toxicofilias, comportamentos de risco, assim como antecedentes familiares.

- O primeiro passo será distinguir coreia de outros movimentos involuntários como atetose, mioclonias, distonia e movimentos pseudocoreoatéticos (movimentos anormais restritos a um segmento corporal com déficit sensitivo proprioceptivo);
- Caracterizar a coreia como generalizada vs focal. Se focal, quais os segmentos afetados e simetria;
- Descrever outras alterações do movimento coexistentes como distonia, mioclonias ou tiques, assim como outras manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas;

Tabela 1. Etiologias de coreia aguda e subaguda

Lesão estrutural	Induzida por fármacos / drogas/tóxicos
Vascular: AVCi, AVCh, malformações vasculares, doença de moyamoya, MELAS	Levodopa, agonistas dopaminérgicos
Tumores	Contracetivos orais com estrogênios
Inflamatória: EM, ADEM, sarcoidose	Neurolépticos: interrupção, síndrome tardia
Distúrbios metabólicos/endócrinos	Estimulantes do SNC: cocaína «crack dancing», anfetaminas, metilfenidato
Hiperglicemia não-cetótica	Antiepiléticos: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, etossuximida
Hipoglicemia	Lítio
Hipo/hiponatremia	Antidepressivos tricíclicos
Hipocalcemia	Digitálicos
Hipertiroidismo	Álcool: intoxicação aguda e abstinência
Hipomagnesemia	Anóxia
Uremia	Monóxido de carbono, mercúrio, manganês, tálcio, tolueno
Insuficiência adrenal	
Degenerescência hepatocerebral adquirida	
Hipo/hiperparatiroidismo	
Infeções	Autoimune
HIV: infecção primária, infecção oportunistas	LES, SAF, esclerodermia, Behçet, poliarterite nodosa
Toxoplasmose	Doença celíaca
Granuloma criptocócico	Coreia Sydenham
Tuberculoma	Coreia pós-infeciosa
Parvovírus B19	Coreia <i>gravidarum</i>
Sarampo	Outros
Paramixovírus (papeira)	Policitemia vera
Vírus West Nile	Intoxicação por monóxido de carbono
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Mercúrio
Encefalite japonesa	<i>Post-pump chorea</i> (complicação de circulação extracorporeal)

Adaptada de: Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and practice of Movement Disorders*. 2nd edition. Elsevier, 2011; Jankovic J, Mazziotta, J, Pomeroy S, Newman N. *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*. 8th edition. Elsevier, 2021; Termasarasab, P. Chorea. *Continuum Journal*. 2019;25(4), *Movement Disorders*:1001-35.

Tabela 2. Coreia aguda e subaguda de etiologia paraneoplásica/autoimune

Antígeno	Doença do movimento	Caraterísticas adicionais	Tumor associado
Recetor NMDA	Coreia, discinesias orobucolingual, distonia de membro, estereotípias, catatonia	Alterações psiquiátricas, amnésia, crises, disautonomia, coma	Se > 18 anos: teratoma ovário; timoma, CPCP
LG1	Coreia, crises distónicas faciobraquiais, miclonias, parkinsonismo	Encefalite límbica Hiponatremia	Timoma, CPCP
CASPR2	Coreia, ataxia	Encefalite límbica, síndrome de Morvan, neuromiotonia, dor neuropática	Timoma
Recetor GABA _B	Coreia, ataxia, OMS	Encefalite límbica	CPCP
Recetor GABA _A	Coreia, SPS, OMS	Estado de mal, encefalite límbica	Timoma, CPCP
IgLON5	Coreia, parkinsonismo, ataxia, limb stiffness, distonia	Distúrbio do sono REM e não-REM, estridor, sintomas bulbares, defeito cognitivo, alt. movimentos oculares	Não reportado
Recetor dopamina D2	Coreia, distonia	Alteações psiquiátricas	Não reportado
CRMP5	Coreia, ataxia	Encefalite límbica, encefalomielite, neuropatias	Timoma CPCP
Hu	Pseudoatetose, ataxia	Encefalite límbica, polineuropatia, encefalopatia	Ca ovário, mama CPCP
GAD65	Coreia, SPS, oftalmoplegia, parkinsonismo	Encefalite límbica, epilepsia	Raro Timoma, Linfoma Ca mama, Ca cólon

OMS: opsoclonus-myoclonus syndrome; SPS: stiff-person syndrome; CPCP: carcinoma de pequenas células do pulmão; Ca: carcinoma.

Adaptada de: Damato V, Balint B, Kienzler AK, Irani SR. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders. *Mov Disord.* 2018;33(9):1376-1389. doi:10.1002/mds.27446; Mckeon A, Vincent A. *Autoimmune Movement Disorders.* 1st ed. [S.J. Pittock and A. Vincent E, ed.]. Elsevier B.V., 2016;133. doi:10.1016/B978-0-444-63432-0.00017-7.

- A observação do doente deve incluir um exame físico geral (com PA, glicemias e temperatura), e prestar particular atenção a sinais/sintomas sistémicos que podem estar associados à etiologia da coreia.

Exames complementares de diagnóstico

- Análises gerais com hemograma, ionograma, glicemia, função renal, função hepática, função tiroideia, velocidade de sedimentação, HIV. Prosseguir estudo segundo hipóteses mais prováveis pela anamnese e exame objetivo;
- Neuroimagem (RM-CE/TC-CE);
- PL nos casos sugestivos de etiologia infecciosa ou autoimune/paraneoplásica (Tabela 2).

TRATAMENTO

Dirigido à etiologia subjacente (por exemplo, controlo glicémico na hiperglicemia não-cetótica, flebotomia na policitemia vera, imunoterapia nas coreias autoimunes).

Se a coreia for ligeira e não incómoda, poderá não ser instituído tratamento sintomático^{6,7,8}.

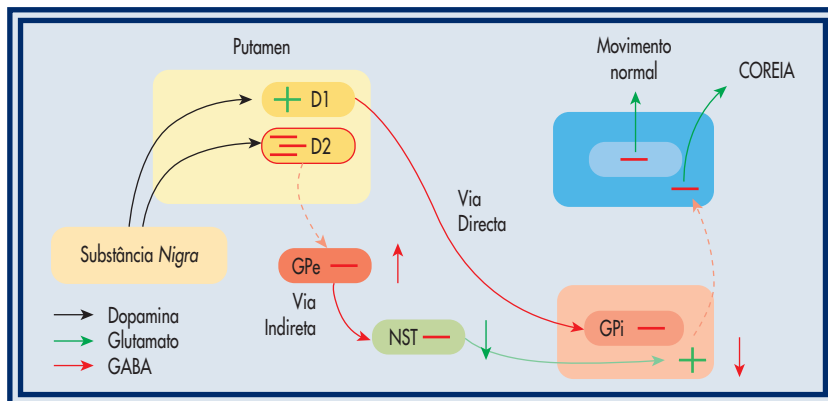


Figura 1. Desregulação da via dopaminérgica com diminuição da atividade da via indireta e aumento da estimulação dos receptores D2 da dopamina (adaptado de: Jankovic J, Mazziotta, J, Pomeroy S, Newman N. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8th edition. Elsevier, 2021).

Tratamento sintomático

Antipsicóticos:

- Haloperidol – dose inicial 1-15 mg/dia toma única ou dividida em 2x/dia, até 80 mg/dia.
- Risperidona – dose inicial 0,5 mg 2x/dia; se necessário aumentar 1 mg/dia até um máximo de 8 mg/dia.
- Olanzapina – dose inicial 2,5 mg/dia; se necessário aumentar semanalmente até ao máximo.
- Quetiapina – dose inicial 25 mg/dia; se necessário aumentar gradualmente até um máximo 400-800 mg/dia.
- Clozapina – dose inicial 12,5 mg a 25 mg ao deitar; se necessário aumentar 25 a 50 mg/dia conforme tolerado; dose máxima 200 mg/dia.

Depletors pré-sinápticos da dopamina:

- Tetrabenazina – dose inicial 12,5 a 25 mg/dia; se necessário aumentar gradualmente; dose máxima 150-200 mg/dia.

Benzodiazepinas:

- Clonazepam – dose inicial 0,5 mg; se necessário aumentar gradualmente até um máximo 4 mg/dia.

Antiepiléticos:

- Valproato de sódio – dose inicial de 250 mg/dia; se necessário aumentar 250 mg semanalmente até 3x/dia. Se resposta não satisfatória poderá ser aumentado gradualmente até 1500 mg/dia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol.* 2009;8:844-56.
2. Termasarasab P. Chorea. *Continuum Journal.* 2019;25(4, Movement Disorders):1001-35.
3. Jankovic J, Mazziotta, J, Pomeroy S, Newman N. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8th edition. Elsevier, 2021.
4. Ehrlich DJ, Walker RH. Functional neuroimaging and chorea: a systematic review. *J Clin Mov Disord.* 2017;4(8). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40734-017-0056-0>
5. Fahn S, Jankovic J, Hallet M. Principles and practice of Movement Disorders. 2nd edition. Elsevier, 2011.
6. Stahl S. Essential Psychopharmacology. 6th edition. Cambridge University Press, 2017.
7. H. Bashir, Jankovic J (2018) Treatment options for chorea, *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2018;18:1:51-63, DOI: 10.1080/14737175.2018.1403899.

Demência rapidamente progressiva

CRISTINA IONEL, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

De acordo com os critérios da *National Institute on Aging – Alzheimer's Association* de 2011, a demência é a evidência de declínio no desempenho e funcionamento em dois ou mais domínios cognitivo-comportamentais, percebido pelo doente e informador, objetivado em avaliação cognitiva, e com impacto funcional nas atividades de vida diária (perda de autonomia). Os sintomas de um quadro demencial podem dizer respeito aos seguintes domínios cognitivos: memória, linguagem, funções executivas, funções visuoespaciais e comportamento.

Apesar de não estar formalmente definido o tempo de evolução, considera-se que a demência rapidamente progressiva (DRP) tem uma instalação em menos de um a dois anos, embora mais frequentemente seja em semanas (agudo) a meses (subagudo).

ETIOLOGIA

O paradigma da DRP é a doença priónica, sendo a mais frequente a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) esporádica. Contudo, perante a suspeita de DRP é importante ter em conta as outras causas neurodegenerativas e as causas reversíveis/tratáveis.

A tabela 1 apresenta as várias etiologias possíveis.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

1. Confirmar que o quadro não é compatível com *delirium* (ver capítulo 20) ou patologia psiquiátrica primária.
2. Confirmar que a evolução é, de facto, rapidamente progressiva, tendo em consideração que as manifestações de deterioração cognitiva podem muitas vezes passar despercebidas, sobretudo nos casos neurodegenerativos não-priónicos. Nestas situações, é a ocorrência de um agravamento rápido, como parte da evolução natural da doença ou desencadeado por um evento sistémico (metabólico/infeccioso), que faz procurar os cuidados médicos, nomeadamente os serviços de urgência.
3. Caracterizar as manifestações iniciais que podem fornecer pistas acerca do diagnóstico etiológico.
4. Procurar por sintomas não-neurológicos, exposição a fármacos, drogas ou outros tóxicos pode igualmente ajudar na orientação diagnóstica.
5. Pedir meios complementares de diagnóstico (Tabela 2).

Tabela 1. Etiologias de demência rapidamente progressiva

Etiologia	Instalação	Caraterísticas clínicas
Neurodegenerativa		
Doença priónica: – Esporádica: DCJ esporádica, insónia fatal esporádica – Genética: DCJ genética, insónia familiar fatal, síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker; – Adquirida: variante DCJ, DCJ iatrogénica, kuru	Subaguda	Alterações comportamentais, sinais piramidais, extrapiramidais, cerebelosos, visuais, mioclónus
Doença de Alzheimer	Subaguda	–
Demência com corpos de Lewy	Subaguda	Flutuação cognitiva e da vigília, parkinsonismo, alucinações visuais, alterações sono REM
Degenerescência frontotemporal	Subaguda	Afasia, alterações comportamentais do tipo frontal, sinais do 1.º ou 2.º neurónio motor
Síndrome corticobasal	Subaguda	Afasia, fenómeno <i>alien limb</i> , apraxia, alterações sensitivas do tipo cortical, rigidez, distonia, mioclonias
Vascular		
Demência por multienfartes	Aguda/ subaguda	Progressão em escada, outros sinais focais motores, sensitivos, visuais, fatores de risco vascular
Demência por enfarte estratégico (hipocampo, tálamo, giro angular)	Aguda	Fatores de risco vascular
Angiopatia amilóide cerebral	Subaguda	Cefaleia, crises epiléticas, <i>amyloid spells</i>
Vasculite primária do SNC	Aguda	Sintomas neurológicos multifocais
Hematoma subdural	Subaguda	Sinais focais, história de traumatismo/quedas, alcoolismo, uso de antiagregantes/anticoagulantes
Autoimune		
Encefalite autoimune/paraneoplásica	Aguda/ subaguda	Variáveis, consoante os anticorpos (ver capítulo 20)
Autoimune		
Neurólupus	Subaguda	Depressão, psicose, crises epiléticas, eventos trombóticos
<i>Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)</i>	Subaguda	Alterações comportamentais, crises epiléticas, ataxia, mioclonias, eutiroidismo na maioria
Tumoral		
Neoplasia primária do sistema nervoso central (SNC)/Metástases	Subaguda	–
Linfoma primário do SNC	Subaguda	Sintomas psiquiátricos, sinais focais, crises epiléticas

(Continua)

Tabela 1. Etiologias de demência rapidamente progressiva (continuação)

Etiologia	Instalação	Caraterísticas clínicas
Linfoma intravascular	Subaguda	Febre, lesões cutâneas
Infeciosa		
Demência por HIV	Aguda/ subaguda	Lentificação psicomotora, défice executivo, depressão
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Subaguda	Imunocomprometidos
Neurossifilis (<i>Treponema pallidum</i>)	Subaguda	Depressão, psicose, pupila de Argyll Robertson
Doença de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>)	Subaguda	Sintomas psiquiátricos, movimentos involuntários, oftalmoplegia, mioclonias, sintomas gastrointestinais
Doença de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Subaguda	Neuropatias cranianas, psicose, meningite, poliradiculopatia
Encefalite herpética	Aguda	Alterações do comportamento, sinais focais, crises epiléticas, alteração da consciência, febre
Tóxico-metabólica		
Alterações hidroeletrólíticas	Aguda	–
Alterações endócrinas	Subaguda	–
Encefalopatia urémica/hepática	Aguda	–
Tóxico-metabólica		
Encefalopatia de Wernicke (défice de vitamina B1 – tiamina)	Aguda	Ataxia, alterações oculomotoras (oftalmoparesia, nistagmo); alcoolismo
Défice de vitamina B3 – niacina	Subaguda	3 D: dermatite, diarreia, demência
Défice de vitamina B12 – cianocobalamina	Subaguda	Défice cognitivo é menos frequente; acroparestesias; ataxia sensitiva; neuropatia óptica
Degenerescência hepatocerebral	Subaguda	Parkinsonismo, discinesias cranianas
Toxicidade por metais – chumbo, mercúrio, bismuto, manganésio	Aguda/ subaguda	Procurar história de exposição Chumbo: neuropatia, sintomas psiquiátricos Mercúrio orgânico: parestesia, ataxia, alteração visual concêntrica; mercúrio inorgânico: tremor Bismuto: tremor, ataxia, disartria, mioclônus Manganésio: parkinsonismo
Drogas ilícitas	Aguda/ subaguda	–
Iatrogénica		
Fármacos (por exemplo, lítio, anticolinérgicos, opiáceos, benzodiazepinas)	Aguda/ subaguda	Procurar relação temporal entre o início dos fármacos e os sintomas cognitivos
Outras		
Crises epiléticas/estado de mal não-convulsivo	Aguda/ subaguda	Flutuação do conteúdo/nível consciência, sinais subtile como automatismos orobuciais, manuais

Tabela 2. Meios complementares de diagnóstico para investigação de demência rapidamente progressiva

	1.ª linha	2.ª linha
Análises	Hemograma, coagulação Bioquímica: função renal e hepática; ionograma (sódio, potássio, fósforo, cálcio, magnésio) Função tireoideia (TSH, T4 livre) Vitamina B12 VS, PCR Serologias: HIV, RPR Análise sumária de urina Doseamento de fármacos/tóxicos (consoante suspeita)	Autoimunidade: ANA, ANCA, ds-DNA, anticorpos antitiroglobulina e antitiroperoxidase Anticorpos antineuronais de superfície e intracelulares Eletroforese de proteínas/imuno-eletroforese Marcadores de linfoma: LDH, β 2-microglobulina Outros testes endocrinológicos: PTH, cortisol Serologias: <i>Borrelia burgdorferi</i> Esfregaço de sangue periférico Urocultura Pesquisa de metais em urina 24 horas
LCR	Citoquímico com contagem celular Bandas oligoclonais Proteína 14-3-3 Tau-total e tau fosforilada β -amilóide (A β 40 e A β 42; relação A β 42/A β 40) Anatomopatológico PCR vírus neurotrópicos Anticorpos antineuronais de superfície e intracelulares	Citometria de fluxo PCR <i>Tropheryma whipplei</i> PCR vírus JC VDRL (consoante serologia sangue) RT-qPCR
Imagiologia	TC craniocéfálica RM encefálica Radiografia torácica	Angio-TC/angio-RM cerebral Angiografia cerebral TC tóraco-abdomino-pélvica Ecografia tireoide/mamária/testicular FDG-PET de corpo inteiro PET amilóide cerebral
Outros	Eletroencefalograma	Biópsia cerebral (com ou sem biópsia meníngea)

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento e o prognóstico dependem da etiologia.

BIBLIOGRAFIA

- Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(3):187-200. doi: 10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8.
- Geschwind MD. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2):510-37. doi: 10.1212/CON.0000000000000319.
- Geschwind MD. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. *Continuum (Minneapolis)*. 2010;16(2):31-56. doi: 10.1212/01.CON.0000368211.79211.4c. PMID: 22810280.
- Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegenerative disease management*. 2014;4:1-56. doi: 10.2217/nmt.13.75.
- Bevins EA, Peters J, Léger GC. The Diagnosis and Management of Reversible Dementia Syndromes. *Current Treatment Options in Neurology*. 2021;1-13. doi: 10.1007/s11940-020-00657-x.

Abstinência alcoólica

CLÁUDIA LIMA, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

A síndrome de privação alcoólica ocorre nos indivíduos cujo uso crônico de etanol conduziu a uma dependência fisiológica da substância para manutenção da homeostasia, em caso de cessação ou redução abrupta do consumo.

EPIDEMIOLOGIA

O etanol é a substância aditiva cujo consumo é mais amplamente disseminado. O relatório da Organização Mundial de Saúde (2018) aponta o nosso país como o 14.º com maior consumo anual *per capita* (12,6 l, média global 6,4 l). A prevalência do padrão de consumo abusivo e dependência na população entre os 15-74 anos é de 3,6%. Dados globais apontam para que 10% das mulheres e 20% dos homens possam vir a sofrer de dependência alcoólica. Destes, cerca de 50% desenvolverão sintomas em caso de redução/cessação abrupta do consumo e 5-15% terão manifestações clinicamente graves. As crises convulsivas por privação ocorrem em 5-15% dos doentes e o *delirium tremens* em menos de 5%.

A maioria das pessoas será suscetível à descontinuação abrupta de uma qualquer substância aditiva. Contudo, nem todos os doentes apresentam quadros de igual gravidade. Desconhece-se o motivo desta variabilidade, que pode ter uma base genética. Apesar de os sintomas de privação serem por necessidade dose-dependentes, desconhece-se qual o valor exato a partir do qual existe risco, tendo esta variabilidade interindividual.

FISIOPATOLOGIA

O etanol é um depressor do sistema nervoso central, simultaneamente potenciando mecanismos inibitórios e inibindo mecanismos excitatórios. Apesar da fisiopatologia ser complexa e envolver vários tipos de recetores, influencia principalmente dois neurotransmissores: o ácido gama aminobutírico (GABA) e o glutamato. A exposição crônica induz alterações neuronais adaptativas de modo a preservar o equilíbrio entre o tónus excitatório e inibitório. O etanol liga-se aos recetores GABA-A pós-sinápticos, induzindo sedação. Com o consumo continuado, isto leva à sua infrarregulação. Por oposição, o etanol inibe os recetores NMDA do glutamato, levando à sua suprarregulação compensatória. O aumento do tónus inibitório induz também a sobre-expressão de outros neurotransmissores excitatórios, como a dopamina e a serotonina.

Estes mecanismos de retroação explicam a tolerância e o facto de consumidores crónicos conseguirem manter a vigília e funcionalidade mesmo quando expostos a doses elevadas da substância. Em consequência, quando o consumo é reduzido ou cessado de forma abrupta, estas alterações adaptativas persistem e ocorre um desequilíbrio temporário, com aumento do tónus excitatório e diminuição do tónus inibitório, o que explica que os sintomas de privação sejam tendencialmente de «hiperativação».

ASPETOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas da privação alcoólica começam habitualmente nas primeiras 6 horas após a cessação do consumo e podem persistir até duas semanas. Em caso de recrudescência do consumo, os sintomas habitualmente resolvem nas primeiras 24 a 48 horas.

O síndrome de privação ocorre num contínuo de gravidade. Os sintomas iniciais são habitualmente mais ligeiros. Os mais frequentes são tremores, ansiedade, náusea/vómitos, cefaleia, diaforese e insónia. Os sintomas tendem a ser semelhantes para cada indivíduo entre episódios de privação. Após as 24 horas, tendem a intensificar-se, com ansiedade grave, tremores e disautonomia mais evidente.

Nesta fase pode surgir também atividade alucinatória. As alucinações são relativamente comuns nos consumidores crónicos de álcool nas primeiras horas de abstinência, podendo ocorrer em até 25% dos doentes. São maioritariamente de ordem sensitiva (por exemplo, parestesias) ou visual, sendo mais raras as alucinações auditivas, que em casos graves podem assumir um carácter persecutório. O doente tem habitualmente preservação do *insight*. Tendem a resolver ao fim de 24 horas.

As crises epiléticas sintomáticas da privação alcoólica podem ocorrer precocemente, nas primeiras 6 horas, sendo mais frequentes a partir das 12 horas. Mais de 90% ocorrem nos primeiros dois dias. São habitualmente tónico-clónicas generalizadas e raras vezes progridem para estado de mal. A ocorrência de estado de mal epilético deve levar à pesquisa de causas coexistentes. De facto, em mais de 50% dos doentes apuram-se outras comorbilidades, como epilepsia prévia ou lesões estruturais cerebrais. Cerca de um terço dos doentes com crises de privação desenvolvem posteriormente *delirium tremens*.

O *delirium tremens* tem pico de incidência ao quinto dia de privação, podendo durar até uma semana. Nesta fase, ocorre uma encefalopatia grave com desatenção, flutuação do estado de consciência, alucinações e agitação psicomotora, coexistindo desequilíbrios hidroelectrolíticos graves e disautonomia. Os fatores de risco para *delirium tremens* são história prévia, ocorrência de crises convulsivas, idade superior a 30 anos, último consumo há mais de 48 horas, tensão arterial sistémica > 150 mmHg ou frequência cardíaca superior a 100 bpm, consumo de longa data, abuso coexistente de benzodiazepinas, e comorbilidades sistémicas agudas.

Uma nota clínica que tem particular interesse reiterar é a necessidade de apurar qual o motivo da abstinência. Patologias como a pancreatite aguda ou quadros infecciosos sistémicos ou do SNC podem ser a causa inicial da privação, e esta mascarar os sintomas iniciais de outras doenças potencialmente graves.

DIAGNÓSTICO

Tabela 1.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico DSM-5 vs. ICD-10

DSM-5	ICD-10
A. Cessação ou redução abrupta de consumo pesado ou prolongado de álcool	F10.3 Síndrome de abstinência – grupo de sintomas em combinação e gravidade variáveis ocorrendo após redução relativa de consumo de uma substância após o seu uso persistente. Pode complicar com convulsões
B. Dois ou mais dos seguintes sintomas surgindo horas a dias após redução do consumo: Disautonomia Tremor aumentado das mãos Insônia Náuseas/vômitos Alucinações visuais, táteis ou auditivas Agitação psicomotora Ansiedade Convulsões tônico-clônicas generalizadas	
C. Os sinais e sintomas são clinicamente significativos e provocam relevante limitação funcional	F10.4 Síndrome de abstinência com delírio – semelhante a F10.3, acrescentando delírio, ou delírium tremens no caso da privação alcoólica
D. Os sinais e sintomas não são atribuíveis a outra doença ou privação/intoxicação com outra substância	

TRATAMENTO

O tratamento em regime ambulatorio pode ser considerado nos doentes com síndrome de privação de gravidade ligeira (CIWA-Ar < 15), sem sintomas disautonómicos graves, sem história pessoal de *delirium tremens* ou crises convulsivas em contexto de privação, e com capacidade cognitiva e motivação para adesão terapêutica. Todos os outros doentes devem ser tratados em contexto hospitalar (Tabela 3):

Relativamente às crises epiléticas por privação alcoólica, estas são habitualmente do tipo tónico-clónico generalizado. Raramente progridem para estado de mal epilético e a ocorrência desta entidade deve motivar investigação adicional. O tratamento é semelhante ao das restantes crises epiléticas, salvaguardando-se apenas que a fenitoína parece ser menos eficaz nas crises por privação alcoólica.

PREVENÇÃO

Quando é previsível a redução abrupta do consumo, por exemplo em contexto de internamento de doente alcoólico, deve ser iniciada terapêutica profilática. As benzodiazepinas de longa duração de ação devem ser preferidas caso não exista contra-indicação (por exemplo, insuficiência hepática grave). A gabapentina pode ser uma opção em casos de privação muito ligeira a ligeira (CIWA-Ar 0-15). A tiaprida funciona como antitremórico e antipsicótico.

PROGNÓSTICO

A mortalidade do *delirium tremens* era historicamente muito alta, mas a identificação mais precoce e a maior disponibilidade de terapêuticas de suporte resultou numa redução muito significativa de desfechos fatais, sendo inferior a 5%. Estes factos

Tabela 2. Clinical Institutes Withdrawal Assessment Scale for Alcohol (CIWA-Ar)

Náuseas/vômitos	Cefaleia	Agitação	Alterações visuais
0. Ausentes 4. Náusea intermitente 7. Náusea constante e vômitos frequentes	0. Ausente 1. Muito ligeira 2. Ligeira 3. Moderada 4. Moderadamente grave 5. Grave 6. Muito grave 7. Extremamente grave	0. Ausente 1. Ligeiramente hiperativo 4. Moderadamente inquieto, acatísico 7. Agitação grave, inquietude constante	0. Ausentes 1. Muito ligeira fotossensibilidade 2. Ligeira fotossensibilidade 3. Moderada fotossensibilidade 4. Alucinações visuais moderadas 5. Alucinações visuais graves 6. Alucinações visuais muito graves 7. Alucinose contínua
Sudorese	Ansiedade	Alterações auditivas	Alterações táteis
0. Sem suores visíveis 1. Suor quase impercetível, mãos húmidas 4. Suor evidente na fronte 7. Diaforese	0. Ausente 4. Ansiedade moderada, doente reservado 7. Crise de pânico	0. Ausentes 1. Muito ligeira hiperacúsia ou hiperplexia 2. Ligeira hiperacúsia ou hiperplexia 3. Moderada hiperacúsia ou hiperplexia 4. Alucinações moderadamente graves 5. Alucinações graves 6. Alucinações muito graves 7. Alucinose contínua	0. Ausentes 1. Parestesias muito ligeiras 2. Parestesias ligeiras 3. Parestesias moderadas 4. Alucinações táteis moderadamente graves 5. Alucinações táteis graves 6. Alucinações táteis muito graves 7. Alucinose contínua
0. Ausente 1. Não visível, mas sentido nas pontas dos dedos 4. Tremor postural moderado 7. Tremor grave mesmo em repouso	0. Orientado e capaz de cálculo seriado 1. Incapaz de cálculo seriado 2. Desorientação temporal (< 2 dias do mês) 3. Desorientado temporal (> 2 dias do mês) 4. Desorientação espacial ou autopsíquica	Soma aritmética de cada item, pontuação máxima 67. < 10: privação muito ligeira 10-15: privação ligeira 16-20: privação moderada > 20: privação grave	

sublinham a necessidade de um reconhecimento rápido dos sintomas e intervenção terapêutica precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Pace C. Alcohol withdrawal: Epidemiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate. Published online 2019:1-24. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/alcohol-withdrawal-epidemiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis#H2515103915>

Tabela 3. Algoritmo terapêutico em contexto hospitalar

1. Monitorização de sinais vitais
2. Contenção física ou química em caso de agitação grave/agressividade
3. Vigilância clínica até que o doente se encontre lúcido durante, pelo menos, 24 horas
4. Tratamento sedativo
 - 4.1. As benzodiazepinas são a primeira linha
 Diazepam 10-20 mg ev cada 1-2 h até se atingir sedação
 ou
 Lorazepam 1-4 mg cada 1-2 h até se atingir sedação
 - 4.2. Em caso de agitação grave haloperidol 5-10 mg po/im, repetindo cada 30 minutos, conforme necessário
5. Tratamento de complicações orgânicas
 - 5.1. Tiamina 200-300 mg por dia por via im (ou ev)
 - 5.2. Reposição iónica (Mg²⁺) e glicémica
 - 5.3. Vitamina K se necessário de acordo com tempo de protrombina
 - 5.4. Ácido fólico 5 mg/dia em caso de anemia ou polineuropatia

Tabela 4. Doses aconselhadas no tratamento preventivo da abstinência alcoólica (todos os fármacos são administrados por via oral)

Diazepam (longa duração)	Dia 1: 20 mg q6-12 h	Dia 2: 10 mg q6 h	Dia 3: 10 mg bid	Dia 4: 10 mg id noite
Oxazepam (curta duração)	Dia 1: 30 mg 6/6 h	Dia 2: 30 mg 8/8 h	Dia 3: 30 mg 12/12 h	Dia 4: 30 mg id noite
Lorazepam (curta duração)	Dia 1: 30 mg 6/6 h	Dia 2: 30 mg 8/8 h	Dia 3: 30 mg 12/12 h	Dia 4: 30 mg id noite
Gabapentina	Dia 1: 300 mg 6/6 h	Dia 2: 300 mg 8/8 h	Dia 3: 300 mg 12/12 h	Dia 4: 300 mg id
Tiaprida	100 mg 3-4 id			
Tiamina	Pelo menos, 200mg qid			

2. P Cohen J, Quan D. Alcohols. In: Tintinalli J, ed. Tintinalli's Emergency Medicine. 9th ed. McGraw-Hill; 2018:1224-5.
3. SICAD. Sinopse Estatística Álcool 2019. 2019. Disponível em: <http://www.sicad.pt/PT/Estatistica-Investigacao/Paginas/default.aspx>
4. WHO. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1>
5. Long D, Long B, Koyfman A. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal. Am J Emerg Med. 2017;35(7):1005-11. doi:10.1016/j.ajem.2017.02.002
6. Semple D, Smyth R. Substance Misuse. In: Semple D, Smyth R, eds. Oxford Handbook of Psychiatry. Oxford University Press; 2019.
7. Pereiro Gómez C, Fernández Miranda J. Guia de Adicciones Para Especialistas En Formación. 2018.

Síndrome maligna dos neurolépticos

DANIELA PIMENTA SILVA, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

A síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) é uma emergência neurológica potencialmente fatal, que resulta de uma reação idiossincrática ao uso de fármacos bloqueadores dos recetores D2 da dopamina.

Epidemiologia

A incidência varia entre 0,02 e 3% dos doentes medicados com neurolépticos. Maioritariamente jovens adultos, mas pode atingir qualquer idade. Parece ser mais frequente em homens. Tal distribuição correlaciona-se com a exposição a estes fármacos e nem a idade nem o sexo constituem fatores de risco por si.

FATORES DE RISCO

- Farmacológicos:
 - Exposição a fármacos bloqueadores dos recetores D2 da dopamina (Tabela 1):
 - Início do tratamento ou alterações da dose;
 - Dose elevada (apesar de SMN não ser dependente da dose);
 - Alteração de neuroléptico para outro;
 - Administração parentérica;
 - Polimedicação: antipsicóticos e não antipsicóticos, como o lítio, antieméticos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI);
 - Cessação abrupta de agonistas dopaminérgicos:
 - Síndrome parkinsonismo-hiperpirexia – síndrome indistinguível da SMN em doentes com doença de Parkinson (DP) nos quais se suspende abruptamente a medicação antiparkinsonica ou a estimulação da DBS;
- Ambientais: agitação e contenção física, desidratação, temperatura elevada;
- Demográficos: múltiplas comorbilidades médicas, psiquiátricas ou neurológicas;
- História prévia: episódio prévio de SMN ou de catatonia.

Alguns fármacos associados a SMN: antipsicóticos típicos (por exemplo, haloperidol, clorpromazina); antipsicóticos atípicos (por exemplo, risperidona, olanzapina); antieméticos (por exemplo, metoclopramida, prometazina, domperidona) e outros (lítio, desipramina, trimipramina, tetrabenazina).

Tabela 1. Tétrade de sinais e sintomas da síndrome maligna dos neurolépticos

Alteração do estado mental	Rigidez	Hipertermia	Disautonomia
Delírium, catatonia/mutismo, encefalopatia, estupor e coma	Outras manifestações motoras: tremor, parkinsonismo, distonia, trismus, coreia, crises oculogíricas, sialorreia, disfagia e disartria.	Temp. > 38 °C	Taquicardia Labilidade da TA Taquipneia Diaforese

FISIOPATOLOGIA

O antagonismo dos recetores D2 da dopamina leva a uma hipofunção dopaminérgica central que conduz a um desequilíbrio entre as vias dopaminérgica nigrostriatal (rigidez e parkinsonismo) e hipotalâmica (hipertermia e disautonomia). Existe incerteza quanto aos mecanismos fisiopatológicos, sendo este um dos mais aceites.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sintomas e sinais desenvolvem-se em algumas horas a três dias. Podem surgir até 30 dias depois de se iniciar o bloqueador dos recetores da dopamina, ou até dois meses nos fármacos de ação prolongada. Uma vez suspenso o fármaco, a resolução é autolimitada com uma média de 7-10 dias até um mês, mas há casos reportados de seis meses.

Complicações: rabdomiólise e insuficiência renal aguda (IRA), arritmias cardíacas, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia de Takotsubo, pneumonia de aspiração, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, falência multiorgânica, e morte.

DIAGNÓSTICO (CRITÉRIOS)

Diagnóstico sindromático: 70% dos doentes desenvolvem a tétrade clássica. A hipertermia e a rigidez são os sinais cardinais para uma elevada suspeita clínica.

- Casos mais ligeiros estão descritos com agentes antipsicóticos atípicos, como a clozapina, aripiprazole e paliperidona. A hipertermia pode estar ausente e a rigidez ser ligeira, podendo apresentar-se apenas com sintomas e sinais disautonómicos. Assim, é razoável considerar o diagnóstico de SMN quando dois dos quatro sinais da tétrade estão presentes no contexto clínico apropriado.

Diagnóstico etiológico: a SMN é um diagnóstico de exclusão:

- História clínica detalhada com identificação de dados que sugiram diagnósticos alternativos ou potenciais fatores de risco para SMN (por exemplo, alterações recentes à medicação, como início de neuroléptico, alterações à dose, início de outros fármacos);
- Avaliação analítica para excluir infeção sistémica, endocrinopatia, tóxicos, e identificar alterações sugestivas de SMN, bem como determinar a gravidade (nível de CK);
- Exame de imagem (TC-CE e/ou RM-CE) para excluir lesão/infeção/inflamação do SNC;
- Punção lombar para excluir infeção do SNC;
- Eletroencefalograma para excluir estado de mal epilético não-convulsivo.

Tabela 2. Critérios de diagnóstico segundo a DSM-V: critérios major + 2 critérios minor

Critérios de diagnóstico major	Critérios de diagnóstico minor	
- Exposição a antagonista dopaminérgico há < 72 h	Diaforese	Mutismo
- Rigidez severa	Distúrgia	Taquicardia
- Hipertermia (Temp. > 38 °C)	Tremor	TA elevada ou lábil
	Incontinência	Leucocitose
	Alteração do estado de consciência	Aumento da CK

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de síndrome maligna dos neurolépticos

Diagnóstico	Características clínicas distintivas
Síndrome serotoninérgico	Hipertermia e rigidez menos severas; mioclonias, hiperreflexia, midríase, sintomas GI
Hipertermia maligna	História de anestésicos inalados halogenados ou succinilcolina, exposição a calor extremo e exercício vigoroso; evolução mais fulminante
Catatonía maligna	Alterações psiquiátricas prodrómicas (psicose, agitação), sintomatologia motora positiva (flexibilidade cética, distonia, movimentos estereotipados)
Síndrome anticolinérgica central	História de ingestão de anticolinérgicos; ausência de rigidez; presença de <i>flushing</i> , midríase, xerostomia, retenção urinária
Abuso de drogas	Rigidez não é comum; história de consumo de drogas de abuso
Outros diagnósticos que podem ter apresentação clínica semelhante à SMN e que devem ser excluídos:	
- Doenças sistema nervoso central (SNC): infecciosas (meningite, encefalite), inflamatórias (por exemplo, <i>stiff-person syndrome</i> , encefalites autoimunes/paraneoplásicas), estado de mal epilético;	
- Doenças sistémicas: infecciosas (por exemplo, sépsis, tétano, raiva), encefalopatia metabólica, endocrinopatia (tireotoxicose, feocromocitoma), choque térmico, porfíria aguda;	
- Drogas/tóxicos: tóxicos (por exemplo, CO, salicilatos, metais pesados, lítio), privação/abuso de substâncias (por exemplo, cocaína, MDMA, fenciclidina, anfetaminas, álcool), efeitos secundários extrapiramidais de fármacos.	

Alterações laboratoriais associadas:

- ↑ CK (tipicamente acima de 1000 U/l);
- Leucocitose ($10000-40000 \times 10^6/\text{mm}^3$), com desvio esquerdo da fórmula leucocitária;
- ↑ LDH, fosfatase alcalina (FA) e transaminases hepáticas;
- Alterações iónicas: hipoCa, hipoMg, hipo/hiperNa, hiperK, acidose metabólica;
- ↑ Proteína C-reativa e velocidade de sedimentação;
- ↓ Ferro sérico ocorre frequentemente na SMN e é um marcador sensível mas inespecífico de SMN em doentes psiquiátricos com doença aguda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É importante reiterar que a SMN nem sempre é um diagnóstico fácil, e é necessário um elevado nível de suspeição e estar atento aos sinais clínicos e laboratoriais. O diagnóstico diferencial com síndrome serotoninérgica é dos mais difíceis.

Tabela 4. Tratamento específico da síndrome maligna dos neurolépticos

Fármaco	Posologia	Mecanismo de ação/ indicação	Efeitos secundários
Bromocriptina (<i>per os</i> ; SNG)	Dose inicial: 2,5 mg de 8/8 horas Titular 2,5-7,5 mg/dia Dose máxima: 40 mg/dia Continuar até 10 dias após melhoria SMN e depois reduzir lentamente.	Agonista dopamina/ SMN moderada-severa	Hipotensão, náuseas, vômitos, agravamento da psicose
Dantroleno	1-2,5 mg/kg ev a cada 6-8 horas (dose máxima 10 mg/kg/dia) Não está estabelecida a dose e duração; é razoável passar a <i>per os</i> quando da estabilidade clínica e reduzir lentamente.	Relaxante muscular; não usar em monoterapia/SMN severa	Raros; hepatotóxico com o uso prolongado; CI com BCC
Benzodiazepinas	Lorazepam até 8 mg/dia Diazepam 10 mg ev, de 8/8 horas	Agitação psicomotora e relaxante muscular	Sonolência, sedação diazepam - insuficiência respiratória
Amantadina	Dose inicial: 100 mg Titular até 200 mg, de 12/12 horas	Dopaminérgico e anticolinérgico/SMN moderada-grave	
ECT	Tratamento de 2.º linha. Considerado quando: SMN refratário ao tratamento médico nas 24-48 horas; catatonias e rigidez proeminentes; psicose associada. Habitualmente 6 a 10 sessões. (Nota: descritas complicações cardiovasculares e estado de mal epilético nos doentes SMN)		

ev: endovenoso; im: intramuscular; SNG: sonda nasogástrica; CI: contraindicado; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; ECT: eletroconvulsivoterapia.
Nota: Em muitos doentes, pode ser necessário o apoio da Medicina Intensiva.

TRATAMENTO

Não existem *guidelines* para o tratamento da SMN. A evidência existente é baixa.

1. Reconhecimento precoce e suspensão do fármaco antagonista da dopamina (ou reintroduzir levodopa nos doentes com síndrome parkinsonismo-hiperpirexia):
 - a) Suspender outros fármacos potenciadores (por exemplo, Li, SSRI, antieméticos).
2. Abordagem de suporte:
 - a) Monitorização cardiorrespiratória e sinais vitais;
 - b) Medidas de arrefecimento corporal (antipiréticos são pouco eficazes);
 - c) Monitorização e correção de desidratação (hidratação ev vigorosa) (atenção a perdas insensíveis – febre, diaforese, taquipneia), desequilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base, e IRA;
 - d) Heparina de baixo peso molecular – prevenção de trombose venosa.
3. Tratamento específico (Tabela 4):

PROGNÓSTICO

Mortalidade varia de 5 a 20%, relacionada com complicações da SMN. Principais fatores de risco para mortalidade elevada são administrações «*depot*» e doença neurológica

estrutural prévia. Caso seja necessário reintroduzir neurolépticos (risco de recorrência 30%), deve-se fazê-lo em meio hospitalar e ter em atenção aos seguintes fatores:

- Reduzir potenciais fatores de risco;
- Iniciar apenas após duas semanas da resolução da SMN;
- Começar doses baixas e titular lentamente;
- Preferir antipsicóticos de baixa potência ou atípicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. *Current Neuropharmacology*. 2015;13:395-406.
2. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016;50(11):973-81. doi:10.1177/1060028016657553
3. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, et al. Treatment of the Neuroleptic Malignant Syndrome in International Therapy Guidelines: a Comparative Analysis. *Pharmacopsychiatry* 2019. doi:10.1055/a-1046-1044
4. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;157:663-75. doi:10.1016/b978-0-444-64074-1.00039-2
5. Gandhi SE, Newman EJ, Marshall VL. Emergency presentations of movement disorders. *Pract Neurol*. 2020;0:1-10.
6. Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement Disorders Emergencies Part 1 - Hyperkinetic Disorders. *Arch Neurol*. 2011;68(5):567-72.
7. Damásio J, Carvalho S. Doenças do movimento induzidas por Fármacos. *Acta Med Port*. 2011; 24:915-22.
8. Wijdicks EFM. Neuroleptic malignant syndrome. Uptodate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>. Acedido em junho, 2021.

Síndrome de descontinuação dos agonistas da dopamina

JOSÉ ROSA, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

A síndrome de descontinuação dos agonistas da dopamina (SDAD) constitui um conjunto de sintomas psiquiátricos e disautonómicos graves e incapacitantes em doentes com doença de Parkinson (DP), relacionado com a redução ou suspensão de agonistas dopaminérgicos (por exemplo, ropinirol, rotigotina, pramipexol).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da SDAD situa-se entre 15 e 19% dos doentes com DP. Foi já também descrita, menos frequentemente, em doentes com síndrome de pernas inquietas.

FISIOPATOLOGIA

Apesar de pouco conhecida, a hipótese mais provável é a de disfunção das vias dopaminérgicas mesocorticolímbicas. Estas são ativadas pelos agonistas dopaminérgicos, conduzindo ao desenvolvimento de comportamentos de recompensa e vício. Trata-se do mesmo mecanismo proposto para a perturbação de controlo de impulsos e a síndrome da desregulação dopaminérgica observadas em alguns doentes com DP. A suspensão dos agonistas gera sintomas de privação semelhantes aos dos consumidores de substâncias de abuso.

FATORES DE RISCO

- Perturbação de controlo de impulsos (PCI) relacionada com agonistas dopaminérgicos;
- Doses elevadas de agonista dopaminérgico;
- Duração do tratamento com o agonista dopaminérgico;
- Dose de levodopa e dose total de medicação dopaminérgica (equivalentes de levodopa).

A probabilidade de desenvolver SDAD na ausência de fatores de risco é de 3%, podendo atingir os 90% na presença dos mesmos. O pós-operatório da cirurgia de estimulação cerebral profunda constitui igualmente um período de maior risco pela redução dos agonistas dopaminérgicos previamente à cirurgia. A taxa de redução do agonista dopaminérgico não influencia o risco de SDAD. O risco de SDAD é semelhante com todos os agonistas dopaminérgicos.

Tabela 1. Diagnóstico diferencial de síndrome de descontinuação dos agonistas da dopamina

Diagnóstico	Exemplos
Agravamento de sintomas motores e não-motores de DP	Tratamento insuficiente, baixa adesão
Síndrome de privação de outros fármacos	Benzodiazepinas, inibidores da recaptação da serotonina
Síndrome de privação de substâncias de abuso	Cocaína, anfetaminas
Patologia psiquiátrica	Perturbação da ansiedade generalizada, distímia, depressão
Patologia médica	Feocromocitoma, doença neoplásica

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Sintomas psiquiátricos: ansiedade, perturbação de pânico, fobia social, agorafobia, disforia, depressão, agitação, irritabilidade, *drug craving* e ideação suicida;
- Sintomas autonómicos: diaforese, náuseas, vômitos, rubor facial, hipotensão ortostática;
- Outros: insónia, fadiga severa, dor generalizada.

Os sintomas podem surgir no início, durante ou após a suspensão do agonista dopaminérgico. São habitualmente muito incapacitantes, com grande impacto social e ocupacional.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico e a hipótese deve ser colocada perante a relação temporal entre a redução ou suspensão do fármaco e o aparecimento de sintomas, na ausência de outra patologia médica ou psiquiátrica que os justifique. A SDAD não se associa a agravamento da doença de DP, nomeadamente dos sintomas motores. A distinção faz-se pela ausência de melhoria apesar da otimização do tratamento antiparkinsoniano com titulação da levodopa ou introdução de outros fármacos antiparkinsonianos (por exemplo, inibidores da MAO, inibidores da COMT).

Diagnóstico diferencial (Tabela 1)

TRATAMENTO

A única terapêutica eficaz é a reposição do agonista dopaminérgico, com risco de recorrência dos efeitos secundários que levaram à redução/suspensão do fármaco (muito frequentemente perturbação de controlo de impulsos [PCI] ou alucinações).

Titular a levodopa, introduzir outros fármacos antiparkinsonianos ou iniciar antidepressivos são alternativas ineficazes e podem aumentar outros efeitos adversos (por exemplo, discinesias de pico de dose).

Não existem normas de orientação clínica ou recomendações relativamente à redução ou reintrodução de agonistas dopaminérgicos, pelo que a relação risco-benefício deve ser sempre discutida com o doente.

PROGNÓSTICO

A duração dos sintomas e o prognóstico são altamente variáveis. Os sintomas são autolimitados em cerca de metade dos doentes e remitem espontaneamente ao fim de alguns dias ou semanas. Noutros casos, os sintomas podem prolongar-se ao longo de meses a anos. Por este motivo, alguns doentes não toleram a descontinuação dos agonistas dopaminérgicos e preferem manter a medicação apesar dos efeitos secundários que motivaram a sua suspensão (por exemplo, PCI), com grande impacto na qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Yu X, Fernandez HH. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: A Comprehensive Review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;374:53-55. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.070
2. Rabinak A, Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2010;67(1):58-63. doi:10.1001/archneurol.2009.294.
3. Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging*. 2013;30:587-92. Doi: 10.1007/s40266-013-0090-z

Síndrome serotoninérgica

FILIPA DOURADO SOTERO, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

A síndrome serotoninérgica (SS) é uma entidade clínica, potencialmente ameaçadora da vida, que resulta de um aumento da atividade serotoninérgica, tanto no sistema nervoso central (SNC) como no sistema nervoso periférico (SNP).

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da SS é desconhecida, em parte por ser subdiagnosticada, quer pela apresentação clínica e gravidade variáveis quer pela atribuição de sintomas da SS a outras entidades clínicas. A sua incidência espelha o uso crescente de agentes serotoninérgicos na prática clínica, estimando-se que ocorra em 14-17% das pessoas sob doses supratrapéuticas de inibidores seletivos de recaptção da serotonina (SSRI).

FISIOPATOLOGIA

A SS resulta do aumento agudo da concentração sináptica de serotonina, consequência de efeitos em múltiplos subgrupos de recetores 5-HT e monoaminérgicos. O mecanismo geral da SS é o aumento da ativação destes recetores, a qual pode ocorrer por: a) aumento da síntese de serotonina; b) aumento da liberação de serotonina; c) agonismo direto do recetor 5-HT; d) inibição da recaptção da serotonina, e e) diminuição do metabolismo da serotonina. Assim, diversos fármacos com diferentes mecanismos foram associados a SS (Tabela 1). A SS pode ocorrer após uso ou introdução de apenas um desses fármacos, mas é mais provável quando dois ou mais são usados simultaneamente.

A hiperativação dos neurónios serotoninérgicos centrais e periféricos está na génese dos sintomas da SS. No SNC, estes estão localizados predominantemente no tronco cerebral, na linha média nos núcleos da rafe, e desempenham um papel relevante na manutenção da vigília, controlo do tónus muscular, termorregulação e emese mediada por quimiorrecetores. No SNP, os recetores serotoninérgicos estão envolvidos no tónus do músculo liso vascular e na motilidade gastrointestinal.

ETIOLOGIA

Os fármacos e/ou drogas podem causar a SS atuando em cada um destes mecanismos:

- Suplementação de triptofano: aumentam a síntese de serotonina;
- Anfetaminas e catinonas sintéticas: aumentam da liberação de serotonina;

Tabela 1. Tríade de sinais e sintomas da síndrome serotoninérgica

Alteração do estado mental (40%)	Hiperexcitabilidade neuromuscular (50%)	Disfunção autonómica (40%)
Ansiedade, agitação, desorientação, delírio, alucinações e coma	Tremor, mioclônias, hiperreflexia, clónus, rigidez e reflexo cutâneo-plantar extensor bilateralmente	Diaforese, rubor facial, midríase, taquicardia, taquipneia, hipertermia, hipertensão, vômito e diarreia

Tabela 2. Espectro de sintomas na SS em função da gravidade

Gravidade	Alteração estado mental	Hiperativação neuromuscular	Disfunção autonómica
Ligeira	Ansiedade, inquietação insónia	Hiperreflexia, tremor mioclónus	Diaforese, rubor midríase, taquicardia
Moderada	Agitação	Opsóclonus, clónus espontâneo ou induzido	Hipertensão, hipertermia (< 40°), náusea, vômito, diarreia
Grave	Confusão, delírio, coma	Rigidez, falência respiratória	Hipertermia (> 40°), pressão arterial lábil

Adaptado de R. Wang, et al.⁵

- Sumatriptano, buspirona e dietilamida do ácido lisérgico: agonistas do recetor da serotonina;
- SSRI, antidepressivos tricíclicos e cocaína: inibem a recaptação da serotonina;
- IMAO: diminuem o metabolismo da serotonina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

As manifestações neurológicas são variadas e refletem o grau de atividade serotoninérgica, sendo frequente a presença da tríade (Tabela 1).

A hiperreflexia, clónus e rigidez são particularmente comuns e são mais evidentes nos membros inferiores. O clónus pode ser útil para inferir a gravidade da SS, sendo que na SS ligeira o clónus é despertável; a SS moderada apresenta-se com clónus espontâneo e na SS grave este está ausente devido à rigidez. Casos graves de SS podem apresentar hipertermia refratária e crises epiléticas e ser complicados por falência respiratória, arritmias cardíacas, rbdomiólise e coagulação intravascular disseminada. O início dos sintomas na SS ocorre rapidamente após titulação ou overdose de agentes serotoninérgicos. Vinte e oito por cento dos doentes desenvolve sintomas na primeira hora e 61% apresenta sintomas após seis horas (Tabela 2).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SS é clínico, pelo que uma história clínica rigorosa integrando exame físico e neurológico são essenciais. Os critérios de diagnóstico de Sternbach e Hunter foram desenvolvidos para ajudar no diagnóstico, sendo os últimos mais sensíveis (84 vs. 75%) e específicos (97 vs. 96%) (Tabela 3).

As medições dos níveis de serotonina não se fazem por rotina, não são um indicador reprodutível de toxicidade e não se correlacionam com a apresentação clínica, não

Tabela 3. Critérios de Hunter para diagnóstico de SS³

Critérios de Hunter
1. História de exposição a agente serotoninérgico
2. Um ou mais dos seguintes: Clônus espontâneos Clônus despertável com agitação e diaforese Clônus ocular com agitação agitação e diaforese Tremor e hiperreflexia Hipertonía Temperatura > 38 °C com clônus despertável

Tabela 4. Diagnóstico diferencial da SS

	Síndrome serotoninérgica	Síndrome maligna neurolépticos	Toxicidade anticolinérgicos
Fármacos	Fármacos serotoninérgico	Antagonista dopamina; Suspensão agonista dopamina	Anticolinérgicos
Início	Em 24 horas	Dias-semanas	Em 1-2 horas
Resolução	Em 24 horas	+ 9 dias	Em horas-dias
Aspetos semelhantes	-	Hipertermia, alt consciência, diaforese, disautonomia	Hipertermia, midríase, agitação, delírio, alucinações
Aspetos distintos	Miclonias, midríase, hiperreflexia, tremor, náusea, vômito, diarreia	Hiporreflexia, sinais extrapiramidais, ausência de hiperexcitabilidade neuromuscular	Pele e mucosas secas, retenção urinária, silêncio abdominal, tônus e reflexos normais

Adaptado de R. Wang, et al.⁵

sendo por isso úteis no diagnóstico. A SS faz diagnóstico diferencial com a síndrome maligna dos neurolépticos e com a toxicidade aos anticolinérgicos (Tabela 4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ver tabelas 3 e 4.

TRATAMENTO

- Descontinuar agentes serotoninérgicos: em regra, a SS resolve em 24 horas após a suspensão, mas fármacos com semividas mais longas podem manifestar-se durante mais tempo (por exemplo, IMAO).
- Tratamento de suporte:
 - Monitorização cardiorrespiratória, fluidoterapia e oxigénio (SpO₂ > 94%);
 - Sedação com benzodiazepinas (diazepam 5-10 mg ev, pode repetir-se em 8-10 minutos) ajuda a controlar agitação e normaliza TA (preferir sedação química vs. contenção física, pelo risco de contração muscular isométrica, acidose láctica e hipertermia);
 - Controlo de disautonomia – hipertensão e/ou taquicardia – preferir fármacos de ação rápida: esmolol e nitroprussiato; na hipotensão associada aos IMAO – preferir

doses baixas de amins simpaticomiméticas de ação direta (fenilefrina ou epinefrina). Evitar agentes indiretos (por exemplo, dopamina).

- Controlo de temperatura – o tratamento agressivo e atempado da hipertermia pode evitar complicações graves da SS (crises, coma). Se > 41 °C, preconiza-se sedação, bloqueio neuromuscular e intubação orotraqueal imediatas. Na indução, evitar succinilcolina (pelo risco de hipercaleiemia). Os antipiréticos são pouco úteis na SS, uma vez que a hipertermia tem origem na contração muscular mantida.
 - Se sedação e controlo dos sinais vitais difícil → antagonistas da serotonina: ciproheptadina (bloqueador 5HT1A e 5HT2A): dose inicial 12 mg, seguido de 2 mg a cada 2 horas oral ou SNG. Dose manutenção 8 mg 6/6 horas quando estabilizado.
- Reavaliação da necessidade de retomar agentes serotoninérgicos após SS.

PROGNÓSTICO

A maioria (70%) dos casos de SS resolve completamente em 24-72 horas, se SS reconhecida atempadamente, removido o precipitante e forem prestados cuidados de suporte apropriados. Aproximadamente 40% requerem admissão em unidade de cuidados intensivos e 25% necessitam de intubação orotraqueal (SS grave). Se SS moderada deve fazer-se monitorização cardiorrespiratória e permanecer sob observação até resolução. Se SS ligeira, observação 12-24 horas pode ser suficiente. Por outro lado, se ausência de sintomas até às 6-8 horas após sobredosagem com SSRI, a probabilidade de SS é baixa. Os SSRI raramente foram associados a morte, mesmo em sobredosagem, quando sem ingesta concomitante de outros fármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Edward W. Boyer MS. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-20.
2. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. 1st ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2018:663-75.
3. Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2003;96(9):635-42.
4. Misselbrook GP, Shekhar R. Serotonin Syndrome: An unusual cause of acute confusion and fever in the elderly. *Ann Emerg Med.* 1996;28(5):520-6.
5. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(11):810-7.
6. Peter J Manson VAM and TJB. Serotonin Syndrome: Presentation of 2 cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(4):201-9.
7. Sternbach H. The Serotonin. *Psychiatry Interpers Biol Process.* 1991:705-13.
8. Karkare SU, Bhattacharjee S, Kamble P, Aparasu R. Prevalence and predictors of antidepressant prescribing in nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9(2): 109-19.
9. Zagaria MAE. Serotonin syndrome. *US Pharm.* 2007;32(11):20-3.
10. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: From molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9).

Catatonia

CATARINA DAMAS, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

Síndrome neuropsiquiátrica heterogênea caracterizada por alterações comportamentais, da linguagem e motoras.

EPIDEMIOLOGIA

Prevalência de 5-20% em enfermarias de Psiquiatria.

FISIOPATOLOGIA

Mal definida. Possíveis mecanismos: hipoatividade/redução da densidade de receptores GABA-A; hipoatividade da dopamina; hiperatividade do glutamato, que poderá causar desregulação da função GABA-A; hipótese genética – história de catatonia em familiares em primeiro grau, > se catatonia periódica (27%).

ASPETOS CLÍNICOS

Duas apresentações principais: hipocinética – prevalecem o estupor, mutismo, negativismo e sustentação de posturas; hiperkinética – prevalecem a agitação, ecolalia, ecopraxia, esgar, estereotípias.

Dois subtipos de catatonia: maligna – febre alta, instabilidade autonómica, rigidez, *delirium*, mutismo, catalepsia, estereotípias, sustentação de posturas; periódica – rara, caracterizada por episódios de início rápido e com duração de 4-10 dias, que ocorrem ao longo de semanas a anos. Possível padrão autossômico dominante.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico sindromático: diagnóstico diferencial com síndrome maligna dos neurolépticos, estado de mal epilético não-convulsivo, mutismo acinético e síndrome confusional agudo.

- Prova terapêutica do lorazepam: 2 mg lorazepam ev. Se melhoria ao fim de 5-10 minutos, é favorável ao diagnóstico de catatonia. Se lorazepam ev não disponível, pode fazer-se a prova com lorazepam intramuscular ou *per os* – neste caso, o intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose deverá ser de 15 ou 30 minutos, respetivamente. Se não houver resposta, não exclui catatonia. Não aconselhada se suspeita de síndrome confusional aguda.
- Diagnóstico etiológico: sintomas catatónicos de etiologias psiquiátricas = não-psiquiátricas.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de catatonía da 5th Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)

A síndrome é dominada por três ou mais dos seguintes sintomas:

1. Estupor: ausência de reação motora ou outras a estímulos enquanto acordado.
2. Catalepsia: manutenção de posturas fixas sentado ou em ortostatismo por períodos prolongados, com movimento mínimo independentemente de estímulos externos.
3. Flexibilidade cêrea: manipulação passiva pelo observador do corpo ou segmento corporal do doente para assumir certas posturas, que o doente mantém por períodos prolongados.
4. Mutismo: comunicação verbal mínima ou ausente; não aplicável se afasia.
5. Negativismo: motor – aumento da resistência à manipulação passiva dos membros (= paratonia); social – resistência à abertura ocular, à alimentação, ao contacto visual.
6. Posturas: assume postura contra gravidade de forma espontânea e ativa.
7. Maneirismos: movimentos repetitivos e idiossincráticos, únicos do indivíduo.
8. Estereotípias: motora – movimento involuntário, coordenado, rítmico, seguindo um padrão, aparentemente sem propósito e repetido. Estereotípias fônicas – vocalizações repetitivas e sem significado aparente.
9. Agitação: não-influenciada por estímulos externos, pode associar-se a disautonomia.
10. Esgar: expressões faciais exageradas.
11. Ecolalia: repetição quase simultânea das palavras ou frases produzidas por outra pessoa.
12. Ecopraxia: imitação dos movimentos ou gestos do examinador.

- A perturbação afetiva bipolar (PAB) constitui provavelmente o maior subgrupo de doentes com catatonía;
- 20-39% das catatonias tem etiologia não-psiquiátrica. As mais comuns: perturbação do espectro do autismo, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de anticorpos anti-fosfolipídicos, encefalite anti-NMDAR, abstinência de clozapina, transplante hepático ou renal.
- Outras etiologias menos frequentes:
 - Esclerose múltipla, encefalite autoimune/paraneoplásica não-NMDAR;
 - Dexametasona, interferão- α 2b peguilaado; paliperidona, ziprasidona, toxicidade do lítio; hiponatremia associada a venlafaxina; levetiracetam; tramadol, meperidina; quinolonas, azitromicina; efavirenz, ribavirina; toxicidade do manganésio; abstinência alcoólica, de benzodiazepinas ou zolpidem;
 - Lobectomia temporal;
 - AVC, síndrome de encefalopatia posterior reversível; hematoma subdural, mielinólise pontica e extrapontica;
 - Demência frontotemporal, doença de Parkinson, doença de Wilson, variante Westphal da doença de Huntington, Niemann-Pick tipo C, xantomatose cerebrotendinosa, gangliosidose GM2;
 - Neurocisticercose, neurosífilis, panencefalite esclerosante subaguda, encefalite vírica, doenças priónicas;

Tabela 2. Tratamento sintomático da catatonia

Lorazepam	1.º linha. Iniciar com 1-2 mg per os, IM ou IV. Se não responder, repetir a administração após 3 horas. A dose deve ser titulada de acordo com o equilíbrio entre a resposta terapêutica e a sedação (reportado até 24 mg/dia). Intervalo entre tomas: 4-12 horas.
Diazepam	1.º linha. Se indisponibilidade de lorazepam. Menos estudado do que lorazepam.
Amantadina	2.º linha. Dose inicial: 100 mg/dia. ↑ 100 mg a cada 3 a 4 dias até ao máximo de 400 mg/dia, dividido em 2 tomas.
Memantina	2.º linha. Dose inicial: 10 mg/dia. Se ineficaz ao fim de 3-4 dias, ↑ para 10 mg 12/12 h.
Topiramato	2.º linha. Dose: 200-400 mg/dia, dividido em tomas de 12 em 12 h.
Zolpidem	2.º linha. Uso em relatos de casos de patologia afetiva. 10 mg 8/8 h.
Clozapina, Quetiapina, Olanzapina	2º linha. Apenas usado em casos de doença psiquiátrica subjacente inequívoca. A sua administração não é recomendada noutras etiologias pelo risco acrescido de síndrome maligna dos neurolépticos.
Eletroconvulsivoterapia (ECT)	1.º linha na catatonia maligna. 2.º linha se catatonia refratária a benzodiazepinas. Três sessões por semana inicialmente.

- Hipo ou hipernatremia, défice de glicose-6-fosfato, doenças do ciclo da ureia, porfiria, défice de metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR);
- Anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica trombótica.

A catatonia é, muito provavelmente, uma entidade subdiagnosticada no Serviço de Urgência.

Exames auxiliares de diagnóstico:

- Hemograma, esfregaço de sangue periférico, glicose, creatinina, ureia, sódio, potássio, cloro, magnésio, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, PCR;
- TC-CE e eletroencefalograma;
- Outros estudos dirigidos, como punção lombar e RM-CE em casos selecionados.

TRATAMENTO

O tratamento da etiologia subjacente deve ser simultâneo ao tratamento sintomático. Este deve ser mantido na dose que permitiu a remissão, pelo menos até ser resolvida a patologia de base.

Se ao fim de cinco dias não houver resposta às benzodiazepinas, agendar ECT. Enquanto aguarda ECT, pode introduzir-se terapêutica farmacológica de 2.ª linha.

PREVENÇÃO

O desmame das benzodiazepinas deverá ser lento para evitar recorrência de sintomas. Alguns casos requerem benzodiazepinas e/ou ECT de manutenção a longo prazo, principalmente se a etiologia da catatonia for incerta, se houver recorrência com o desmame farmacológico ou durante a fase de manutenção de ECT.

PROGNÓSTICO

O prognóstico geralmente é bom. Se a deteção for precoce, a resposta ao tratamento é melhor. A resposta terapêutica pode ser subótima no caso de algumas patologias

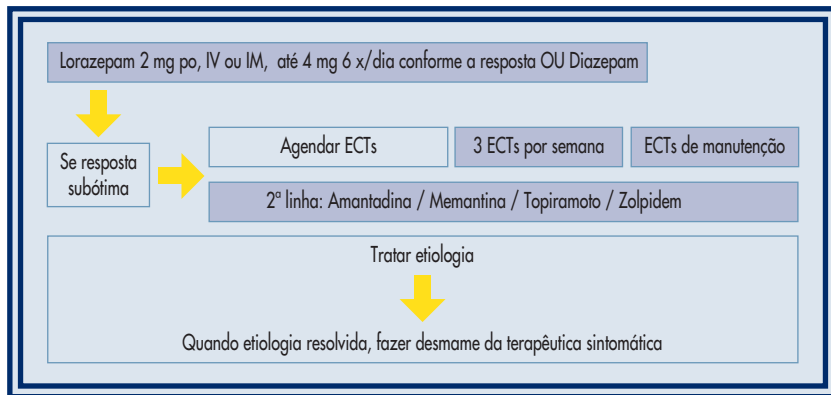


Figura 1. Tratamento sintomático da catatonia. ECT: sessões de eletroconvulsivoterapia.

neurológicas crônicas (mas não se sabe ao certo quais respondem menos). Se a catatonia não for tratada, pode progredir para catatonia maligna.

Mortalidade: 20% na catatonia maligna.

BIBLIOGRAFIA

1. Wijemanne S, Jankovic J. Movement disorders in catatonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:825-32. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309098.
2. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:406-12. DOI: 10.1176/jnp.2007.19.4.406.
3. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:631-41. DOI: 10.1007/s10545-007-0661-4.
4. Pelzer AC, van der Heijden FM, Boer E. Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:317-26. DOI: 10.2147/NDT.S147897.
5. Rosebush PI and Mazurek MF. Catatonia and Its Treatment. *Schizophr Bull*. 2010;36:239-42. DOI: 10.1093/schbul/sbp141.
6. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, Hert M, Gazdag G. A Clinical Review of the Treatment of Catatonia. *Front Psychiatry*. 2014;5:181. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00181.
7. Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. Electroconvulsive Therapy for Patients with Catatonia: Current Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:2191-208. DOI: 10.2147/NDT.S231573.

Síndromes funcionais

VERÓNICA CABREIRA, ANA MORGADINHO

DEFINIÇÃO

As doenças neurológicas funcionais (DNF), previamente conhecidas como «síndromes de conversão», «histeria» ou «doenças psicossomáticas», designam um conjunto de sintomas que se caracterizam por inconsistência e incongruência com outras doenças neurológicas reconhecidas. Os doentes com DNF podem apresentar-se agudamente no serviço de urgência (SU) com sintomas que se assemelham a outras doenças neurológicas como acidente vascular cerebral (AVC) ou crises epiléticas, motivo pelo qual são a principal causa de falsos diagnósticos das emergências neurológicas.

EPIDEMIOLOGIA

As DNF são comuns (pelo menos, 0,4-4% das observações no SU e 9% de todas as emergências neurológicas). Predominam no género feminino (71%), afetam todos os grupos etários, incluindo crianças. Incidência mais elevada nas faixas etárias dos 18-40 anos e dos 13-17 em SU pediátricos, tendendo a ocorrer em contextos socioeconómicos mais desfavorecidos.

FISIOPATOLOGIA

Embora o mecanismo fisiopatológico das DNF seja desconhecido, a existência de sinais clínicos positivos semelhantes em diferentes populações, dados de neuroimagem funcional e estudos neurofisiológicos, bem como as respostas positivas a determinados tratamentos em ensaios clínicos aleatorizados, atestam a sua veracidade. As comorbilidades psiquiátricas devem ser consideradas fatores de risco e não causais.

ASPETOS CLÍNICOS

Sintomas motores ou sensitivos funcionais:

- Até 25% dos casos de *stroke mimic* (semelhante a enxaqueca ou crises epiléticas);
- Um ou vários membros podem ser afetados; a apresentação mais comum é a hemiparesia;
- Descrição dos sintomas motores pelos doentes: sensação de membro «pesado», «ausente» ou não o reconhecer como seu. Descrição dos sintomas sensitivos pelos doentes: «dor», «formigueiro», «espetadelas» ou sensação de membro «pesado» ou «dormente»;
- A presença de dor carece de uma investigação mais detalhada e o *neglect* ou apraxia podem justificar alguns falsos positivos ao exame;

Tabela 1. Sinais clínicos de déficit motor de etiologia funcional

Sinal clínico	Descrição
Sinal de Hoover	Déficit motor com extensão voluntária do MI, que resolve com a flexão do MI contralateral (especificidade de 100%)
Sinal do abdutor	Déficit da abdução da coxa que retorna ao normal com a abdução contra resistência do MI contralateral. Sinal semelhante descrito nos membros superiores MS (<i>finger abduction sign</i>)
<i>Dragging leg</i>	O MI «plégico» é arrastado com rotação interna ou externa da coxa, sem circundução
Queda sem pronação	Queda isolada do MS na prova dos braços estendidos, sem movimento de pronação associado (especificidade entre 93 e 95%)
<i>Give-way weakness</i>	Força inicialmente normal que «colapsa» com a manutenção do movimento contra resistência
Sinal do platisma	Contração do platisma ipsilateral à paresia facial
Pseudoptose	Ilusão de ptose devida a contração exagerada do orbicular dos olhos acompanhada de incapacidade de contração do <i>frontalis</i>
Inconsistências motoras	Capacidade para caminhar em pontas ou calcanhares não consistente com o déficit na dorsiflexão/flexão plantar objetivado no leito

Adaptado de Finkelstein, et al., 2021².

– Sinais clínicos positivos (Tabela 1), isoladamente, devem ser interpretados com cautela:

- O sinal de Hoover embora com uma especificidade próxima de 100%, pode estar presente em doença neurológica estrutural (como AVC da área motora suplementar);
- Queda do membro superior (MS) sem pronação (especificidade de 93-95%), está também descrita em AVC talâmicos ou cerebelosos;
- O exame sensitivo é subjetivo, pelo que os sinais clínicos (incluindo *splitting* da sensibilidade vibratória no osso frontal e esterno) são geralmente pouco fiáveis, isoladamente, para a exclusão de uma doença estrutural (sensibilidade 50-95% e especificidade 14-88%). Ocasionalmente, podem acompanhar-se de enevoamento da visão (astenopia) ou hipoacusia, ipsilateralmente aos sintomas;
- A combinação de sintomas motores e sensitivos é frequente;
- Alterações na marcha típicas quando membro inferior (MI) afetado: *dragging leg*, *sudden buckling of the knee*, lentidão excessiva, *walking on ice*.

Perante a suspeita clínica de AVC, o protocolo típico da via verde deve ser implementado. 1,3% dos doentes tratados com trombólise ev têm uma DNF. Possivelmente pelo predomínio em faixas etárias jovens, a taxa de hemorragia cerebral sintomática pós-trombólise é baixa (0-0,5%).

Crises não-epiléticas

As crises não-epiléticas psicogénicas ou funcionais (por vezes, também referidas na literatura como crises dissociativas ou pseudocrises) são episódios paroxísticos de alteração da consciência, movimento ou sensibilidade que mimetizam uma crise epilética:

- 10% das admissões por crise no SU e 25% dos estados de mal epiléticos refratários admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos;

Tabela 2. Características clínicas distintivas entre crises epiléticas e crises funcionais

Característica semiológica	Crises funcionais	Epilepsia
Motor	Movimentos assíncronos, <i>side-to-side</i> , rotação da pélvis, movimentos laterais da cabeça, opistótonos, atonia prolongada	Convulsões generalizadas, movimentos bilaterais síncronos
Vocalização	Choro ou sussurro	Grito ictal (vocalização) no início das crises generalizadas
Incontinência	Ocasional/rara	Frequente
Mordedura de língua	Linha média (rara)	Bordo lateral (comum)
Olhos	Resistência à abertura ocular; fixação visual	Abertos
Amnésia	Variável; por vezes conscientes durante as crises ou com recuperação rápida da consciência	Comum
Duração	Frequentemente prolongada, > 3 minutos, curso flutuante	< 2-3 minutos
Outros	Cefaleia peri-ictal	Cianose, crises mais frequentemente estereotipadas

- 33% dos doentes com crises funcionais progridem para estado de mal epilético funcional, com risco de efeitos adversos nomeadamente entubação em 15% e aumento da mortalidade (2,5 vezes a da população geral);
- A história clínica detalhada deve ser colhida com doente e testemunha indagando sobre: semiologia ictal e pós-ictal, fatores de risco para epilepsia (convulsões febris, traumatismo craniano grave, infeções SNC e história familiar de epilepsia), comorbilidades e sintomas premonitórios. Pródromos disautonómico ou dissociativo (desconexão do mundo ou do próprio corpo) são frequentes e podem inclusive ser despertados por benzodiazepinas. Ambos podem preceder crises de início focal ou outros eventos fisiológicos (por exemplo, síncope). Imagens de vídeo são particularmente úteis.
- Avaliação clínica (Tabela 2):
 - Pesquisar movimentos de pestanejo, resistência à abertura ocular e flutuação das crises em resposta a estímulos (100% específicos);
 - Perda de consciência > 2 minutos é um sinal altamente específico de crise funcional, enquanto a ocorrência de traumatismo, incontinência urinária ou início noturno não permitem fazer a distinção;
 - Podem simular síncofes com atonia prolongada e ausência de interação com o meio (*drop attacks*);
 - ↑CK ou leucocitose, *per se*, não excluem crise funcional;
 - Manobras que visem provocar dor ou desconforto do paciente são desencorajadas (como deixar cair o membro superior sobre a face), até porque frequentemente são negativas em estados dissociativos. A aplicação de um diapasão na narina poderá ser um estímulo eficaz e eticamente mais defensável;
- Tratamento: pesar relação risco-benefício, evitando fármacos antiepiléticos, sedativos ou placebo; privilegiar ambientes calmos, minimizar intervenções invasivas e

acalmar o paciente através da sugestão («os seus sinais vitais estão estáveis, a crise está a passar»).

Doenças do movimento funcionais

- Segunda causa de apresentação aguda de doenças do movimento no SU;
- 21% afetam pacientes com mais de 60 anos;
- Podem ter início súbito e remissão espontânea e a região afetada varia ao longo do tempo;
- A «bizarria» do movimento não estabelece o seu caráter funcional – distonias específicas de tarefa, síndromes *stiff-person* e flutuações motoras da doença de Parkinson podem ser igualmente «bizarras»;
- Pesquisar distratibilidade (diminuição ou resolução durante a história ou realização de tarefas motoras com membro não-afetado) e/ou *entrainment* (aquisição da frequência de outra tarefa motora, *finger tapping* por exemplo);
- Tremor funcional pode ser de repouso, postural ou de ação. Características:
 - Variabilidade em frequência, ritmo, eixo ou direção (incluindo pausa durante movimentos balísticos contralaterais); variação de amplitude, pelo contrário, pode surgir em tremor de outras etiologias;
 - Coativação de músculos antagonistas no início do movimento;
 - *Whack-a-mole sign* (emergência ou agravamento do movimento noutra parte do corpo quando o segmento inicialmente afetado é suprimido pelo examinador);
- A resistência à movimentação passiva (*Gegenhalten*) pode simular parkinsonismo;
- Os tiques funcionais tendem a ser complexos e privados de *premonitory urge*.

DNF e suspeita de síndrome de cauda equina

50% dos doentes têm estudos de imagem negativos. Reflexos aquilianos ausentes ou diminuídos contrariam a hipótese funcional (78 vs. 12%). Tónus do esfíncter anal anormal ou elevado volume residual são sinais pouco específicos. Dada a gravidade do quadro, estudos de neuroimagem são frequentemente necessários.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser efetuado por um Neurologista:

1. Demonstração de inconsistência interna (variabilidade, reversibilidade) e/ou incongruência com padrões conhecidos de uma doença neurológica de causa estrutural.
2. História clínica detalhada e interpretação séria dos sintomas – estes são reais, genuínos e comportam geralmente grande sofrimento.
3. Pesquisar sinais clínicos positivos (*rule-in* vs. diagnóstico de exclusão).
4. O antecedente de evento traumático não é necessário nem suficiente para o diagnóstico.
5. O diagnóstico de DNF não deve assentar na presença de uma comorbidade psiquiátrica.
6. O diagnóstico de DNF não exclui outra doença neurológica (nomeadamente AVC, epilepsia ou esclerose múltipla), presente em 7 a 22% dos doentes (*overlay* funcional).
7. «*La belle indifférence*» (aparente ausência de preocupação com os seus sintomas), embora mais sugestiva de DNF, pode surgir em doenças neurológicas estruturais.
8. As situações de simulação/*malingering*, motivadas por ganho secundário, são raras e distinguem-se das DNF pela sua intencionalidade. Enquanto na simulação há uma marcada discrepância entre o que o doente diz conseguir fazer e a sua performance

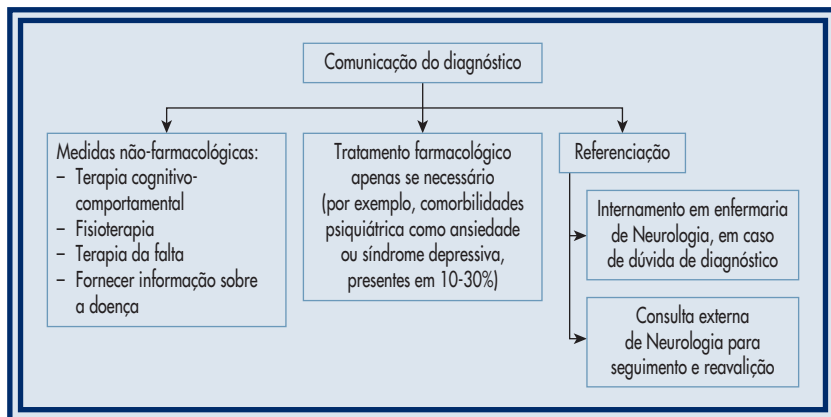


Figura 1. Tratamento sintomático da catatonía. ECT: sessões de eletroconvulsivoterapia.

no dia a dia, nas DNF a variabilidade pode ser demonstrada, e o paciente está ciente desta.

No SU, perante a probabilidade de um diagnóstico com elevada morbimortalidade, o limiar para a persecução de exames complementares é geralmente mais baixo. A escolha dos exames deverá ser seletiva e dirigida à dúvida diagnóstica, até porque várias outras doenças neurológicas podem cursar com investigações normais (por exemplo, enxaqueca). A investigação seriada, repetitiva e desnecessária resulta num agravamento do estado de ansiedade do doente e reduz confiança no médico que «desconhece o seu diagnóstico», com custos desnecessários e atrasos no diagnóstico.

TRATAMENTO

O tratamento das DNF é complexo e deve ser iniciado o mais precocemente possível. O primeiro momento do tratamento é assumir e transmitir o diagnóstico ao doente, utilizando a designação «funcional», evitando outros termos utilizados anteriormente (psicogénico, psicossomático, etc.). Não devemos desvalorizar nenhuma das queixas e explicar que sabemos que a alteração neurológica não é «voluntária». Enfatizar os sinais clínicos positivos e explicar a fisiopatologia provável (por exemplo, analogia *software* e *hardware*). Evitar salientar o que o paciente não tem ou os achados negativos dos exames complementares. Deve ser um tratamento multidisciplinar, que terá de incluir, entre outros, a avaliação por Psiquiatria e a realização de psicoterapia e fisioterapia.

PROGNÓSTICO

Existe uma elevada probabilidade de recorrência ao SU. O intervalo de tempo entre a apresentação e o diagnóstico correlaciona-se inversamente com o prognóstico, reforçando assim a importância do diagnóstico e orientação destes doentes em contexto agudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M, et al. Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA neurology*. 2018;75(9): 1132-41.

2. Finkelstein SA, Cortel-LeBlanc MA, Cortel-LeBlanc A, Stone J. Functional neurological disorder in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2021.
3. Moeller JJ, Kurniawan J, Gubitz GJ, Ross JA, Bhan V. Diagnostic accuracy of neurological problems in the emergency department. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2008;35(3):335-41.
4. Beharry J, Palmer D, Wu T, Wilson D, Le Heron C, Mason D, et al. Functional neurological disorders presenting as emergencies to secondary care. *European journal of neurology*. 2021;28(5): 1441-5.
5. Saldívar-Dávila S, Medina-Rioja R, Rodríguez-Rivas R. Functional Neurological Disorder in a neurological emergency department during the COVID-19 pandemic (2615). *Neurology*. 2021; 96(15 Supplement):2615.
6. Stephen CD, Fung V, Lungu CI, Espay AJ. Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. *JAMA neurology*. 2021;78(1):88-101.
7. Popkirov S, Stone J, Buchan AM. Functional Neurological Disorder: A Common and Treatable Stroke Mimic. *Stroke*. 2020;51(5):1629-35.
8. Carson A, Hallett M, Stone J. Assessment of patients with functional neurologic disorders. *Handbook of clinical neurology*. 2016;139:169-88.
9. Ali-Ahmed F, Federspiel JJ, Liang L, Xu H, Sevilis T, Hernandez AF, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(8): e005609.
10. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Mildon B, Nicholson TR. Terminology for psychogenic nonepileptic seizures: Making the case for "functional seizures". *Epilepsy & behavior: E&B*. 2020;104(Pt A): 106895.
11. Dickson JM, Dudhill H, Shewan J, Mason S, Grünewald RA, Reuber M. Cross-sectional study of the hospital management of adult patients with a suspected seizure (EPIC2). *BMJ open*. 2017;7(7): e015696.
12. Rosenthal ES, Elm JJ, Ingles J, Rogers AJ, Terndrup TE, Holsti M, et al. Early Neurologic Recovery, Practice Pattern Variation, and the Risk of Endotracheal Intubation Following Established Status Epilepticus. *Neurology*. 2021;96(19):e2372-e86.
13. Nightscales R, McCartney L, Auvrez C, Tao G, Barnard S, Malpas CB, et al. Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2020;95(6):e643-e52.
14. Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Jr., Duckrow RB, et al. Assessment of the Predictive Value of Outpatient Smartphone Videos for Diagnosis of Epileptic Seizures. *JAMA neurology*. 2020;77(5):593-600.
15. Kerr WT, Janio EA, Braesch CT, Le JM, Hori JM, Patel AB, et al. Identifying psychogenic seizures through comorbidities and medication history. *Epilepsia*. 2017;58(11):1852-60.
16. Hopp JL. Nonepileptic Episodic Events. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):492-507.
17. Hoeritzauer I, Carson AJ, Stone J. 'Cryptogenic Drop Attacks' revisited: evidence of overlap with functional neurological disorder. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(7): 769-76.
18. Hoeritzauer I, Carson A, Statham P, Panicker JN, Granitsiotis V, Eugenicos M, et al. Scan-Negative Cauda Equina Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(3):e433-e47.
19. Stone J, Reuber M, Carson A. Functional symptoms in neurology: mimics and chameleons. *Practical neurology*. 2013;13(2):104-13.
20. Carson A, Lehn A, Ludwig L, Stone J. Explaining functional disorders in the neurology clinic: a photo story. *Practical neurology*. 2016;16(1):56-61.
21. Walzl D, Solomon AJ, Stone J. Functional neurological disorder and multiple sclerosis: a systematic review of misdiagnosis and clinical overlap. *Journal of neurology*. 2021.
22. Gelauff JM, Dreissen YE, Tijssen MA, Stone J. Treatment of functional motor disorders. *Current treatment options in neurology*. 2014;16(4):286.
23. Nielsen G, Stone J, Matthews A, Brown M, Sparkes C, Farmer R, et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(10):1113-9.
24. Stone J, Edwards M. Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology*. 2012;79(3):282-4.
25. Gelauff JM, Rosmalen JGM, Carson A, Dijk JM, Ekkel M, Nielsen G, et al. Internet-based self-help randomized trial for motor functional neurologic disorder (SHIFT). *Neurology*. 2020;95(13):e1883-e96.
26. Gelauff J, Stone J, Edwards M, Carson A. The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(2): 220-6.

Nevrite óptica

FRANCISCO SABENÇA, PEDRO ABREU

DEFINIÇÃO

Inflamação ou desmielinização do nervo óptico com perda de acuidade visual. Causa comum de lesão do nervo óptico aguda em crianças e adultos.

EPIDEMIOLOGIA

Incidência mundial entre 0,94 a 2,18/100.000 habitantes. Maior incidência no sexo feminino (rácio 1:3 na Europa), dos 20 aos 50 anos de idade, em populações de maior latitude, durante a primavera e indivíduos com ascendência norte-europeia.

FISIOPATOLOGIA

Desmielinização inflamatória do nervo óptico, resultando em vários graus de bloqueio de condução, por ativação predominantemente de células T e libertação de citocinas pró-inflamatórias, embora possa existir também envolvimento de células B e ativação microglial.

ASPETOS CLÍNICOS

Apresentação clássica com diminuição da acuidade visual de instalação aguda ou subaguda, na maior parte dos casos, unilateral e dolorosa.

Diminuição da acuidade visual: progressão entre várias horas a alguns dias e nadir atingido em duas semanas. Doentes descrevem obscurecimento difuso e sensação de visão enevoada; também fenômenos visuais positivos através de fotópsias ou fosfenos. A perda de acuidade visual é normalmente moderada (20/200) em doentes com nevrite óptica (NO) idiopática e NO associada a esclerose múltipla (EM) e mais severa (20/400) na NO associada a doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) e doença associada ao anticorpo antiglicoproteína oligodendrocitária da mielina (anti-MOG). O envolvimento bilateral é mais comum nas crianças e em adultos com seropositividade para anticorpos anti-MOG ou anti-aquaporina 4.

Dor: presente em cerca de 92% dos doentes. Tipicamente retro-orbitária ou periorcular e exacerbada por movimentos oculares. Precede a perda visual em 90% dos casos, duração de três a cinco dias.

Defeitos de campo visual: escotoma central, cecocentral (Figura 1), altitudinal, arqueado, défices hemianópticos. Escotomas centrais mais comuns que defeitos de campo periféricos. Sem padrão específico. Escotoma cecocentral mais frequente na NO

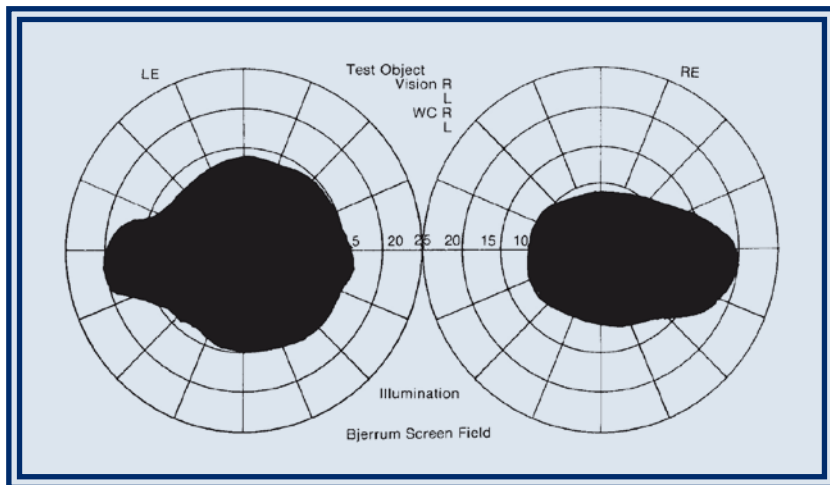


Figura 1. Escotoma cecocentral (adaptado de Daroff RB, Jankovic J, Mazziotto JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. Elsevier, 2016).

idiopática e na nevrite secundária a EM. Defeito de campo altitudinal mais frequente na NMOSSD.

Discromatopsia: ocorre precocemente, padrão espectral variável (vermelho-verde e azul-amarelo).

Defeito pupilar aferente relativo (DPAR): frequente; a sua ausência deve alertar para um diagnóstico diferencial.

Fundoscopia: disco óptico normal em 2/3 – forma retobulbar, mais comum na NO idiopática ou associada à EM; disco óptico com edema da papila em 1/3 (Figura 2). Se inflamação significativa do disco, hemorragias, inflamação ocular – suspeita de infecção, inflamação granulomatosa ou NO associada com MOG-IgG. Periflebite retiniana: maior risco de conversão para EM. Após episódio: disco pálido, especialmente do seu aspeto temporal.

DIAGNÓSTICO

É clínico. Excluir outras causas de perda da acuidade visual aguda monocular (por exemplo, neuropatia óptica isquémica, compressão do nervo óptico). Após diagnóstico, distinguir entre formas típicas e atípicas (Tabela 1).

Forma típica: NO idiopática ou secundária a surto de EM. NO é a primeira manifestação EM em 25% dos casos; ocorre em 70% das EM no decorrer da doença.

Forma atípica: classificados de acordo com presença ou ausência de patologia sistémica (sarcoidose, doenças do tecido conjuntivo (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico), vasculite ou etiologia paraneoplásica). Se ausência de patologia sistémica, considerar NMOSSD, MOG-IgG e neuropatia óptica recorrente inflamatória crónica (CRION).

Exames complementares de diagnóstico:

Potenciais evocados visuais: exame sensível da transmissão axonal, úteis na confirmação de casos subtis de NO. Latência P100 anormal é característica de desmielinização, mas não diferencia a etiologia inflamatória da NO.

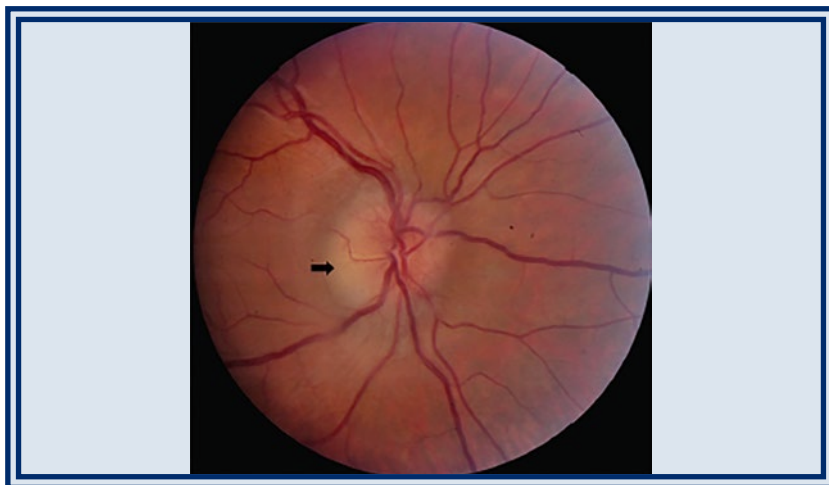


Figura 2. Edema da papila objetivado em fundoscopia (retirado de Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. Elsevier, 2016).

Tabela 1. Características da nevríte óptica típica e atípica

	Típica	Atípica
Idade	Adultos jovens	Idade > 50 anos ou < 12 anos
Lateralidade	Unilateral	Bilateral
Dor	Retro-orbitária ligeira, agravamento com movimentos oculares	Dor retro-orbitária severa, ausência de dor, dor persistente > 2 semanas
Visão	Défice visual ligeira a moderado seguido de recuperação espontânea	Défice visual grave, sem recuperação após 3 semanas, progressão > 2 semanas
Fundoscopia	Normal ou edema da papila	Edema da papila severo, neurorretinite, hemorragias do disco óptico, inflamação do segmento ântero-posterior, exsudados retinianos marcados
Causas comuns	Nevrite óptica idiopática, esclerose múltipla, doença sistêmica autoimune (síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico)	NMOSD, MOG-IgG, CRION, granulomatose (sarcoidose), doença sistêmica autoimune (síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, paraneoplásica, sífilis, doença de Lyme, tuberculose)

Tomografia de coerência óptica (OCT): identifica patologia sutil do nervo óptico e retiniana. Fase aguda: espessamento da camada fibrosa peripapilar nervosa (Figura 3). Fase crônica: atrofia focal da camada fibrosa nervosa e macular.

Ressonância magnética (RM): exame sensível (90%) para detecção de NO. Achados: realce do nervo óptico por gadolínio em 95% dos casos (Figura 4); hipersinal em T2 do nervo óptico em 89% (Figura 5). Ajuda a estratificar o risco de conversão futura para

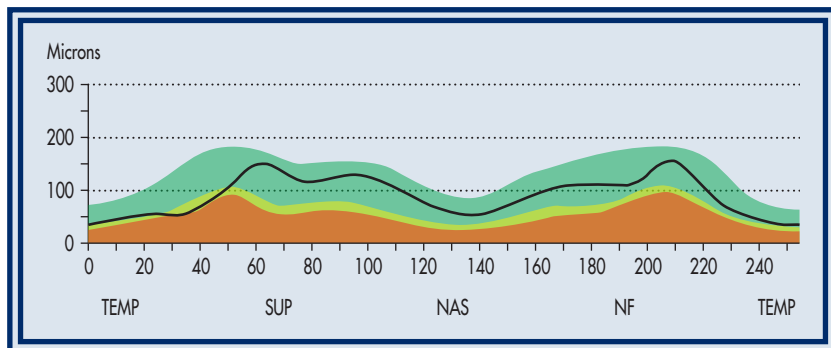


Figura 3. Espessamento da camada fibrosa peripapilar nervosa na OCT (adaptado de Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice*. Elsevier, 2016).

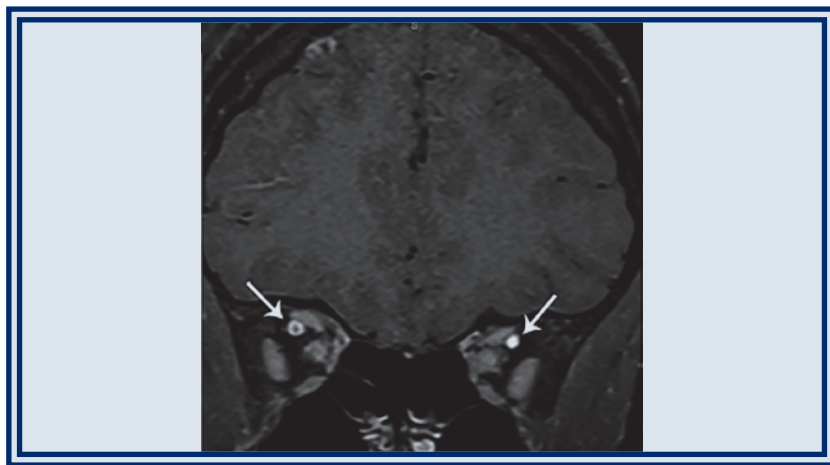


Figura 4. RM-CE T1 Gd+ coronal: realce da bainha do nervo (direita) e nervo (esquerda) (adaptado de Bennett JL. *Optic Neuritis*. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(5):1236-1264).

EM. Se NO atípica: distribuição e aparência do nervo óptico e inflamação da órbita, cerebral e meníngea úteis no diagnóstico diferencial. A ausência de alterações não exclui o diagnóstico.

Estudos de líquido cefalorraquidiano (LCR): importantes na etiologia e diagnóstico diferencial. NO típica: ligeira pleocitose (< 50 células/mm³). NO atípica: pleocitose marcada (> 100 células/mm³), por exemplo, MOG-IgG. Consumo de glicose: etiologia atípica infecciosa ou infiltrativa. Análise serológica: causa infecciosa subjacente. Presença de bandas oligoclonais e síntese intratecal de IgG: marcadores da EM, menos comuns na NMO e MOG-IgG.

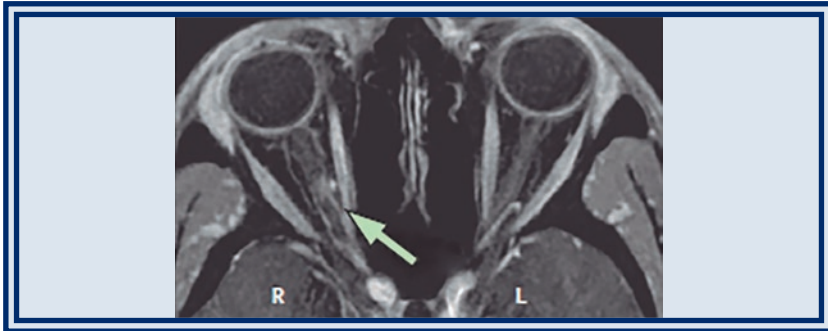


Figura 5. RM-Órbitas T2 axial: Hipersinal em T2 do nervo óptico direito (cortesia do Dr. Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID: 43363).

Considerar ainda: hemograma, velocidade de sedimentação eritrocitária ou proteína C-reativa, função renal e hepática, vitamina B12 e ácido fólico, enzima conversora de angiotensina, autoanticorpos, anticorpos anti-aquaporina 4 e anti-MOG, serologia sífilis e rastreio de tuberculose ativa.

TRATAMENTO (Tabela 2)

Tabela 2. Tratamento da nevríte óptica				
	Tratamento	Dose	Duração	Notas
1.º linha	Metilprednisolona IV	1000 mg/dia	3-5 dias	Tratamento <i>standard</i>
2.º linha	Plasmaferese	-	5 dias	NO refratária à CCT Bons resultados na NMOSSD
	IVIg	2 g/kg	5 dias	Fraca evidência de benefício

PREVENÇÃO

Identificação e respetivo tratamento da patologia subjacente, como exemplo, através de terapêutica modificadora da doença se NO associada a EM ou terapêutica imunossupressora se NO associada a NMOSSD, MOG-IgG ou doença sistémica autoimune.

PROGNÓSTICO

Geralmente favorável. Depende da etiologia, duração e gravidade da perda de acuidade visual, presença de lesão prévia e o resultado de tratamentos prévios. Recuperação célere inicial nas primeiras semanas após início dos sintomas, seguida de uma recuperação mais lenta que pode durar vários meses. Mais de 90% dos doentes recuperam substancialmente, recuperação completa é típica. Tratamento com corticoterapia (CCT) acelera recuperação visual, mas não influencia prognóstico a longo prazo. Exceção, tipicamente grave e maior risco de recorrência se associada a NMOSSD ou MOG-IgG.

BIBLIOGRAFIA

1. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):83-99.
2. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(37):616-25; quiz 626.
3. Margolin E. The swollen optic nerve: an approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2019;19(4):302-9.
4. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(5):1236-64.
5. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's neurology in clinical practice.* Elsevier, 2016.
6. Campbell WW, Barohn RJ. *DeJong's the neurologic examination.* Wolters Kluwer, 2020.

Mielopatia aguda

RAQUEL ROCHA, PEDRO ABREU

DEFINIÇÃO

Síndrome que se caracteriza por qualquer disfunção medular, traduzindo numa alteração motora, sensorial e autonómica. Se lesão resultado de inflamação, denomina-se mielite.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência depende da etiologia da mielopatia, sendo relativamente comum no caso da mielopatia espondilótica não-traumática ou mais rara como na mielite transversa aguda (MTA) idiopática, cuja incidência anual é estimada em 1/1.000.000 e 1/250.000.

FISIOPATOLOGIA

Na mielite ocorre quebra da barreira hematoencefálica com pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR). Marcadores inflamatórios elevados, como a interleucina-6, correlacionam-se com a gravidade da doença.

ASPETOS CLÍNICOS

Pistas etiológicas envolvem tempo de instalação de sintomas, síndrome medular específica e outros sintomas extramedulares – geralmente não são suficientemente específicos.

Sinais e sintomas comuns: instabilidade da marcha; espasticidade, descoordenação ou diminuição da força muscular dos membros, urgência ou retenção urinária, incontinência intestinal, nível sensitivo.

Nível sensitivo: sensação descrita como «um cinto que aperta», associado a hipotesia, por vezes parestesias, abaixo do nível da lesão (pergunta útil: a temperatura da água é a mesma em todo o corpo quando está no banho?); define-se como o nível mais caudal de cada lado no qual a sensibilidade táctil superficial e a discriminação sensibilidade álgica são mantidas; indica lesão naquele nível do dermatomo da medula ou um a dois segmentos acima; presente tanto na região posterior como anterior do tronco para lesões cervicais e torácicas.

Paresia ipsilateral, afetando sobretudo os músculos extensores dos braços (deltoídes, tríceps, extensores do punho e extensores dos dedos) e os músculos flexores das pernas (flexão da anca, flexão do joelho e dorsiflexão do pé). Se aguda: paresia flácida (choque medular). Ao longo dos dias: tónus aumentado (espasticidade), hiperreflexia,

Tabela 1. Sinais e sintomas que distinguem a mielopatia aguda de outras síndromes

Sinais fortemente indicativos de mielopatia

Nível sensitivo tórax/abdômen

Sinais cruzados do trato espinhal (por exemplo, sinais piramidais unilaterais com sinais do trato espinho-talâmico contralateral)

Sinais sensitivos específicos do trato espinhal (por exemplo, alteração da sensibilidade álgica com propriocepção preservada; nível sensitivo suspenso)

Retenção urinária

Sinais consistentes, mas não diagnósticos de mielopatia

Hipostesia em meia e luva (considerar neuropatia periférica)

Hiporreflexia/hipotonia (considerar neuropatia periférica)

Sinais de neurônio motor superior unilateral ou bilateral (considerar lesão cerebral)

Sinais sugestivos de diagnóstico alternativo

Espasmos, em vez de espasticidade (considerar *stiff-person syndrome*)

Rigidez paratônica (considerar envolvimento do lobo frontal)

Alterações cognitivas (considerar lesão cerebral)

Disartria e disfagia (considerar distúrbio do tronco cerebral, como DNM)

DNM: doença do neurônio motor.

sinal de Babinski (sinais de Tromner e Hoffman, se lesão cervical) presentes. Ausência de sinal de Babinski não exclui o atingimento do trato corticoespinhal.


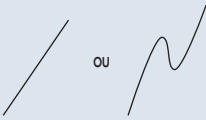

Outros:

Sinal de Beevor: deslocamento para cima do umbigo quando o doente se senta ou levanta a cabeça de uma posição reclinada – fraqueza relativa dos músculos abdominais inferiores em comparação com os músculos abdominais superiores; indica lesão medular entre T10 e T12. Os reflexos cutâneo-abdominais, cremastéricos ou anocutâneos, estão ausentes abaixo do nível da lesão da medula espinhal.

Síndromes medulares:

1. Completo/transverso: parestesia e hipostesia de todas as modalidades bilaterais, abaixo da lesão.
2. Brown-Séquard: parestesia e hipostesia vibratória/proprioceptiva ipsilaterais e hipostesia álgica/térmica contralateral.
3. Posterior: hipostesia vibratória/proprioceptiva bilateral, poupando força muscular e sensibilidade álgica/térmica. Sinal de Lhermitte sugere atingimento posterior cervical.
4. Pósterio-lateral: parestesia e hipostesia vibratória/proprioceptiva bilaterais, poupando sensibilidade álgica/térmica.
5. Anterior: parestesia e hipostesia álgica/térmica bilaterais, poupando sensibilidade profunda.
6. Central: hipostesia álgica/térmica com distribuição em forma de faixa (nível sensitivo suspenso). Em lesões mais extensas ocorre envolvimento do corno ventral e das colunas laterais.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de mielopatia aguda

Curso clínico	Sinal hiperintenso em T2; < 3 segmentos vertebrais	Sinal hiperintenso em T2; > 3 segmentos vertebrais
 (nadir em 3 semanas de clínica)	<ul style="list-style-type: none"> - MT Idiopática/parainfecciosa - MT associada a EM - Enfarte medular 	<ul style="list-style-type: none"> - MT Idiopática/parainfecciosa - NMOSD/MOG - ADEM - Enfarte medular - Mielite paraneoplásica - Mielite secundária a doença sistêmica
	<ul style="list-style-type: none"> - Compressão medular - Infecção crônica (HIV, HTLV, sífilis, etc.) - Tumor intrínseco medular - Sarcoidose 	<ul style="list-style-type: none"> - Fístula dural arteriovenosa - Sarcoidose - Compressão medular - Tumor medular intrínseco - Degenerescência subaguda combinada - Deficiência de cobre
	<ul style="list-style-type: none"> - EM - Sarcoidose 	<ul style="list-style-type: none"> - NMO - Sarcoidose - Mielite secundária a doença sistêmica

LCR: contagem de células, glicose, proteínas, bandas oligoclonais, índice de imunoglobulina G (IgG), citologia (a menos que imagem, história e exame físico já sugeriram um diagnóstico claro), estudo microbiológico. Avaliação do LCR ajuda na distinção entre mielopatia de causa inflamatória (mielite) ou não inflamatória de causa não-compressiva (Tabela 3).

DIAGNÓSTICO

Prioridade inicial: excluir emergência cirúrgica, sobretudo lesão compressiva aguda (por exemplo, abscesso hemorragia epi/subdural, descompensação aguda de mielopatia espondilótica). Se índice de suspeição deste tipo de lesão compressiva é alto deve considerar-se efetuar de imediato exame de imagem, sendo o ideal ressonância magnética. Se imagem demonstrar compressão – cirurgia deve ser realizada sem demora para prevenir défices neurológicos irreversíveis.

Ressonância magnética (RM) medular: exame de escolha na mielopatia aguda, a TC deve ser considerada se o último exame não estiver disponível, se suspeita de lesão compressiva aguda ou se o doente não o poder realizar. Orientar o exame imagiológico para o segmento medular afetado, sugerido pelo exame neurológico. Sequências T2 e STIR mais sensíveis que sequências T1 para lesões parenquimatosas da medula. Os resultados da RM e suspeita clínica orientam investigação adicional (Tabela 2).

TRATAMENTO

Se metástase epidural, abscesso ou hemorragia epi/subdural: tratamento urgente. No caso de enfarte medular, dependendo da hora de instalação dos défices, considerar tratamento trombolítico. Se outra etiologia (geralmente requer investigação etiológica adicional): fazer tratamento empírico.

Mielite aguda (desmielinizante, inflamatória ou indeterminada): corticosteróides IV doses altas (metilprednisolona IV 1 g/dia/5 dias). Considerar plasmaférese se comprometimento significativo durante/após corticoterapia. Tratamento não deve ser suspenso se suspeita de infecção viral recente.

Tabela 3. Hipóteses diagnósticas a considerar no caso de etiologia não-compressiva

Mielopatia aguda/subaguda inflamatória	Mielopatia aguda/subaguda não-inflamatória
Esclerose múltipla	Enfarte medular
Neuromielite óptica	Embolia fibrocartilaginosa
Sarcoidose	Hematomelia
Lúpus eritematoso sistêmico	Toxicidade por óxido nítrico
Síndrome de Sjögren	Síndrome de descompressão
Etiologia infecciosa: febre, leuc > 100 cells/ μ l; VDRL, HIV, <i>Borrelia</i> , PCR de vírus herpes simplex tipo 1 e 2, <i>varicela zoster</i> , citomegalovírus; serologia para <i>varicela zoster</i> e outros se indicado (incluindo Epstein-Barr e HHV-6 em doentes imunossuprimidos)	Mielopatia pós-radioterapia precoce
Após vacinação	
Etiologia parainfecciosa (<i>Mycoplasma</i> , Zika, SARS-CoV-2)	
ADEM	
Etiologia Paraneoplásica	

Tratamento imunossupressor ou tratamento modificado do curso natural da doença de longo prazo para reduzir possibilidade de surtos ou progressão dos défices: necessário se esclerose múltipla (EM), neuromielite óptica (NMO), neurossarcoidose e doenças inflamatórias sistêmicas. Se sarcoidose: corticosteróides orais de alta dose durante um período prolongado (por exemplo, prednisona 1 mg/kg/dia por 6/12 meses). Se doença inflamatória sistêmica ou doença do espectro da neuromielite óptica: corticoterapia oral e agentes imunossupressores poupadores de corticóides (azatioprina, micofenolato de mofetil, rituximab). Se EM: tratamento modificador de doença.

PROGNÓSTICO

Depende da etiologia. Na mielite, 1/3 com poucos ou nenhuns défices; 1/3 grau moderado de incapacidade; 1/3 incapacidade grave. Mau prognóstico se progressão rápida e choque medular. Melhor prognóstico: diagnóstico e tratamento precoces.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A395-9.
2. Lee MJ, Aronberg R, Manganaro MS, Ibrahim M, Parmar HA. Diagnostic Approach to Intrinsic Abnormality of Spinal Cord Signal Intensity. *Radiographics.* 2019;39(6):1824-1839.
3. Schmalstieg WF, Weinschenker BG. Approach to acute or subacute myelopathy. *Neurology.* 2010;75(18 Suppl 1):S2-8.
4. Cho TA, Bhattacharyya S. Approach to Myelopathy. *Continuum (Minneapolis).* 2018;24(2, Spinal Cord Disorders):386-406.

Encefalites autoimunes

DIOGO COSTA, PEDRO ABREU

DEFINIÇÃO

Inflamação cortical, por vezes, também subcortical, associada à presença de anticorpos contra antígenos presentes nos neurónios que condiciona quadro encefalopático agudo/subagudo.

FISIOPATOLOGIA

Dois mecanismos. Anticorpos contra antígenos da membrana celular neuronal (antirreceptores de N-metil-D-aspartato [NMDAR]; anti-*leucine-rich, glioma inactivated 1* [LGI1]; antiproteína associada à contactina 2 [CASPR2]; antirreceptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico [AMPA]; antirreceptores de ácido gama-aminobutírico [GABA]; antiproteína 6 do tipo dipeptidil-peptidase [DPPX]): ligam-se a antígenos presentes na superfície da membrana (por exemplo, proteínas sinápticas), predominam mecanismos ligados à imunidade humoral e causam disfunção neuronal reversível – menos associados a tumores, melhor resposta à imunoterapia. Anticorpos contra antígenos intracelulares neuronais (vários, incluindo antidescarboxilase do ácido glutâmico 65 [GAD65]; anti-Hu; anti-Yo; anti-Ma2; anti-Ri; anti-CV2/proteína mediadora da resposta à colapsina 5 [CRMP5]; antianfifisina): predominam mecanismos citotóxicos mediados por células T, com perda neuronal frequente – mais associados a tumores, pior resposta à imunoterapia. Em termos etiológicos – fatores causadores conhecidos: a) neoplasia (EAI paraneoplásica); b) encefalite herpética recente (EAI pós-infeciosa); c) tratamento com inibidores do *check-point* imune ou anti-TNF α (EAI iatrogénica), d) sem fator causador (EAI idiopática).

EPIDEMIOLOGIA

Dependente do tipo de encefalite. Encefalite anti-NMDAR: crianças e jovens adultos (idade mediana 21 anos), predomina no sexo feminino (4:1). Encefalite límbica: acima dos 45 anos, sem predominância de género. Encefalite paraneoplásica: doente com neoplasia conhecida ou oculta (sobretudo quando elevado risco neoplásico: fumador, idoso, perda ponderal inexplicada). Encefalite autoimune idiopática (EAI): doentes com história pessoal ou familiar de doença autoimune.

ASPETOS CLÍNICOS

Apresentação mais comum: défice mnésico, alteração do estado consciência/mental e/ou sintomas psiquiátricos de novo, com início subagudo (últimos três meses) e pro-

Tabela 1. Algumas características clínicas mais típicas de alguns anticorpos

Anti-NMDAR	Início com sintomas psiquiátricos que progridem em dias a semanas para os restantes sintomas (entre outras: alteração do discurso, crises, alterações do movimento, disautonomia). Associação com teratoma ovárico em mulheres jovens
Anti-LGI1	Crises distónicas braquiofaciais, hiponatremia
Anti-CASPR2	Hiperexcitabilidade nervo periférico, insónia grave, disautonomia (síndrome de Morvan)
Anti-DPPX	Diarreia grave e perda de peso, mioclonias, tremor, hipereplexia
Anti-GAD65	Diabetes mellitus, <i>stiff person syndrome</i> , crises epiléticas

gressão rápida ao longo de dias a semanas. Podem ter existido sintomas prodrómicos (síndrome gripal com febre baixa, mialgias e cefaleia). Podem associar-se: sinais neurológicos focais, crises epiléticas, doenças do movimento, alteração da linguagem, alteração do estado de consciência e disautonomia.

Outras apresentações possíveis: apresentação epilética (por exemplo, estado de mal epilético refratário inaugural – NORSE, quando associado a período de febre – FIRES), apresentação como doença do movimento subaguda (isolada é raro), apresentação disautonómica, apresentação como doença do sono (parassónias, apneia do sono – anti-*IgLON family member 5* [IgLON5]).

DIAGNÓSTICO

Critérios clínicos + alterações em meios complementares de diagnóstico: líquido cefalorraquidiano (LCR); ressonância magnética (RM) cerebral; eletroencefalograma (EEG); deteção de anticorpos antineuronais no soro ou LCR e exclusão de outras causas.

RM cerebral: hiperintensidades em ponderação T2 com múltiplos padrões de attingimento possíveis. Mais típico: encefalite límbica. Menos típicos: cortical/subcortical multifocal, estriatal, diencefálico, rombencefalite, meningoencefalite. Pode ser normal. Alterações podem surgir apenas quando a RM é repetida alguns dias depois.

EEG: lentificação ou atividade epilética focal, *periodic lateralized epileptiform discharges* (PLED), *extreme delta brush*. Pode ser normal.

LCR: pleocitose linfocítica moderada (20-200 células), hiperproteínoorraquia, índice de IgG aumentado, bandas oligoclonais sem correspondência no soro. Pode ser normal.

Anticorpos antineuronais: contra antígenos de superfície e anti-GAD65 – pesquisar no LCR e soro. Mais sensível no LCR: anti-NMDAR. Mais sensível no soro: LGI1; contra antígenos intracelulares (exceto anti-GAD65): pesquisar apenas no soro.

Encefalite autoimune possível

1. Início subagudo (progressão rápida com menos de três meses) de défices de memória de trabalho, alteração do estado mental (diminuição ou alteração do nível de consciência, letargia ou alteração da personalidade) ou sintomas psiquiátricos.
2. Pelo menos um dos seguintes: sinais neurológicos focais de novo; crises epiléticas não explicadas por uma doença prévia; pleocitose do LCR (mais de cinco leucócitos por mm³); RM com características sugestivas de encefalite (hiperintensidades em ponderação T2 altamente localizadas a um ou ambos os lobos temporais mesiais

ou multifocais, envolvendo substância branca, substância cinzenta ou ambas compatíveis com desmielinização ou inflamação).

Encefalite autoimune definitiva

Cumprir critérios para encefalite autoimune possível e tem anticorpo antineuronal de superfície ou intracelular identificado no soro ou LCR.

Encefalite autoimune provável seronegativa

Cumprir o ponto 1. da EAI possível, não tem anticorpos antineuronais identificados mas tem dois dos seguintes: RM com características sugestivas de encefalite autoimune e/ou LCR com pleocitose, bandas oligoclonais isoladas ou elevação do índice de IgG e/ou biópsia cerebral com infiltrados inflamatórios.

Encefalite anti-NMDAR provável

- Início agudo/subagudo (menos de três meses) de pelo menos quatro em seis dos seguintes:
 - Comportamento anormal (psiquiátrico) ou disfunção cognitiva;
 - Alteração do discurso (redução do débito verbal, mutismo);
 - Crises epiléticas;
 - Doença do movimento, discinésias ou rigidez/posturas anômalas;
 - Diminuição do estado de consciência;
 - Disfunção autonômica ou hipoventilação central.
- Pelo menos uma das seguintes alterações:
 - EEG anormal: atividade desorganizada ou lenta difusa ou focal, atividade epilética ou *extreme delta brushes*;
 - LCR: pleocitose ou bandas oligoclonais.

Encefalite anti-NMDAR definitiva

Presença de um dos seis sintomas acima e positividade para o anticorpo anti-NMDAR no LCR.

Diagnósticos diferenciais importantes:

- Tóxico-metabólicos: encefalopatia tóxica, encefalopatia urêmica, encefalopatia hepática, encefalopatia de Wernicke, déficit de vitamina B12, lesão cerebral por hiperglicemia;
- Infeciosos: encefalite vírica (HSV1, HSV2, VZV, HHV6), neurosífilis, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML);
- Imunomediado: encefalomielite disseminada aguda (ADEM), doença do espectro da neuromielite óptica (NMOSD), variantes atípicas de esclerose múltipla (por exemplo, EM tumefactiva), doença de Behçet, neurosarcoideose, lúpus eritematoso sistêmico, doença associada a IgG4;
- Neoplásicos: tumores da série glial, linfoma;
- Degenerativos: doença de Creutzfeld-Jakob, primeira manifestação de demência primária.

Incluir no estudo: a) sangue: velocidade de sedimentação, amônia, vitaminas B1 e B12, ácido fólico, hormona tiroestimulante (TSH), enzima conversora da angiotensina (ECA), proteína C-reativa (PCR), serologias HIV e VDRL, anti-AQP4, anti-MOG, estudo autoimune (anticorpos antinucleares [ANA], anticorpos antifosfolípidos e anticoagulante lúpico), anticorpos antitiroídeos, complemento e imunoglobulinas; b) urina: inclusive

Tabela 2. Tratamento das encefalites autoimunes

Tratamento de 1.º linha	
Metilprednisolona endovenosa	1 g diariamente durante 3 a 7 dias
Imunoglobulinas humanas endovenosas	0,4 g/kg/dia durante 5 dias
Plasmaferese	5-10 sessões em dias alternados
Tratamento de 2.º linha	
Rituximab endovenoso	375 mg/m ² semanalmente durante 4 semanas ou duas doses de 1000 mg separadas por 14 dias
Ciclofosfamida endovenosa	750 mg/m ² mensalmente até notada melhoria
Casos especialmente refratários	Considerar inibidores da IL-6 (ou IL-1, no caso de FIRES)

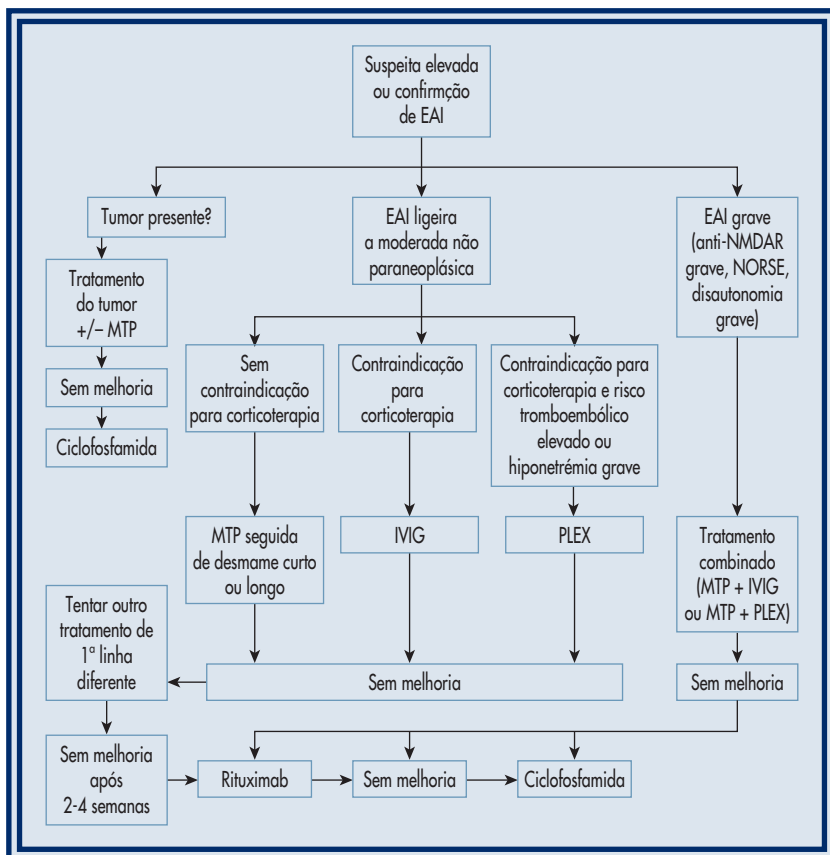


Figura 1. Abordagem terapêutica à encefalite autoimune.

rastreio de tóxicos; c) LCR: pesquisa de bandas oligoclonais, índice IgG, bacteriológico, PCR de vírus HSV1, HSV2, VZV, citometria de fluxo (em contexto clínico apropriado: PCR vírus JC, proteína 14-3-3).

TRATAMENTO

- Admissão em Unidade de Cuidados Intensivos se estado de mal refratário ou disautonomia grave.
- Ponderar tratamento empírico de encefalite infecciosa com aciclovir e antibióticos até negatividade no LCR.
- Imunoterapia:
 - Começar assim que as etiologias infecciosas estiverem excluídas por LCR (células, glicose, PCR vírus, Gram, tinta-da-china, eventualmente Ziehl-Neelsen);
 - Menor tempo entre início da clínica e tratamento = melhor prognóstico;
 - Nas EAI paraneoplásicas, mediadas por células T, será de esperar menor vantagem em tratamentos dirigidos à imunidade humoral (isto é, IVIG, PLEX, RTX), considerar tratamento com ciclofosfamida.
- Rastreio oncológico: tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica; mamografia e ecografia mamária; ecografia escrotal; FDG-PET de corpo inteiro se exames anteriores negativos. Tratamento dirigido ao tumor, se diagnosticado.

PROGNÓSTICO

Melhor nas EAI com anticorpos de superfície, principalmente se tratadas precocemente com imunoterapia. Pior nas EAI com anticorpos contra antígenos intracelulares, principalmente nas quais não se encontrou ou não foi possível tratar a neoplasia. Para as encefalites anti-NMDAR, preditores de pior prognóstico: admissão em Unidade de Cuidados Intensivos, ausência de melhoria clínica às quatro semanas de tratamento, ausência de tratamento nas primeiras quatro semanas após início de sintomas, RM cerebral alterada, mais de 20 leucócitos/ul no LCR.

BIBLIOGRAFIA

1. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
2. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-51.
3. Balu R, McCracken L, Lancaster E, Graus F, Dalmau J, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2019;92(3):e244-e252.
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neuro Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):757-68.

Meningite e encefalite agudas infecciosas

MÓNICA SANTOS, JOSÉ VALE

DEFINIÇÃO

Na meningite, a infeção está localizada nas meninges que revestem o sistema nervoso central (SNC); na encefalite o processo infeccioso afeta o encéfalo (focal, multifocal ou difusa). Na encefalite é frequente o envolvimento meníngeo, designando-se muitas vezes por meningoencefalite. O processo infeccioso acompanha-se de uma resposta inflamatória (mono ou polimorfonucleares) no líquido cefalorraquidiano (LCR). De acordo com a evolução, distinguem-se formas agudas (horas/dias) e crónicas (> 4 semanas).

ETIOLOGIA

Os agentes mais frequentes da meningite aguda infecciosa são o *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*; na idade pediátrica e adultos jovens, a meningite viral é mais frequente que a bacteriana. A causa mais frequente de encefalite aguda no adulto é o vírus herpes *simplex* tipo 1. Esta forma potencialmente grave e tem uma morbilidade e mortalidade significativa se o tratamento não for iniciado precocemente.

ASPETOS CLÍNICOS

Meningite: a tríade clássica – cefaleia + febre + rigidez da nuca está presente em < 50% dos casos. Pode existir alteração do estado de consciência, habitualmente de grau ligeiro e rigidez da nuca; os sinais de Kernig e Brudzinski não são frequentes. Podem coexistir focos contíguos de infeção, como otite ou sinusite (meningite pneumocócica), choque séptico e exantema cutâneo peteiquial (meningite meningocócica) ou sintomas sistémicos virais e fotofobia intensa (meningite viral). Em casos graves com hidrocefalia, existe cefaleia intensa com características de hipertensão intracraniana, vómitos, papiledema, e alteração marcada do estado de consciência.

Encefalite: tipicamente caracterizada por alteração do estado de consciência, crises epiléticas, febre e sinais neurológicos focais. Alguns agentes patogénicos têm um tropismo por algumas regiões do encéfalo (Tabela 1); na encefalite herpética, são muito frequentes as crises epiléticas e queixas mnésicas (tropismo para o lobo temporal). De forma a orientar o diagnóstico etiológico, o contexto epidemiológico (contacto recente com pessoas doentes, exposição a vetores/animais, ou atividades em meio rural/áreas endémicas) e imunodepressão (por exemplo, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana) são essenciais.

Tabela 1. Agentes etiológicos de encefalite viral e atingimento preferencial do sistema nervoso central

Atingimento preferencial do SNC	Agente infeccioso
Lobo temporal	Vírus herpes simplex (HSV) – muito sugestivo, vírus varicela zoster (VZV); <i>Treponema pallidum</i> (bilateral), herpes vírus tipo 6 (bilateral)
Lobo frontal	HSV (giro cingulado, em associação com lobo temporal)
Gânglios da base e tálamo	Vírus respiratórios, doença de Creutzfeld-Jakob, raiva, <i>West Nile</i> , encefalite japonesa, tuberculose
Tronco cerebral	Enterovírus, <i>West Nile</i> , encefalite japonesa, raiva, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Cerebelo	VZV, <i>West Nile</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

DIAGNÓSTICO

Meningite/encefalite: suspeita clínica através da história e exame objetivo.

Considerar que o diagnóstico diferencial inclui: delirium, alterações psiquiátricas, neoplasia cerebral e causas não infecciosas de meningite/encefalite (por exemplo, encefalite autoimune).

Exames complementares

- Punção lombar (PL) (atenção às contraindicações [Figura 1]):
 - Citoquímico do LCR: padrão de pleocitose, proteinorraquia e glicorraquia (Tabela 2);
 - Microbiológico do LCR com Gram, exame cultural e pesquisa de agentes por *polymerase chain reaction* (PCR) no LCR.
- Hemoculturas para identificação do agente bacteriano;
- Ressonância magnética (RM) cranioencefálica é muito mais sensível que a tomografia computadorizada (TC) na detecção de alterações parenquimatosas;
- O eletroencefalograma (EEG) é muito importante para caracterizar a presença de atividade epilética.

TRATAMENTO

Avaliar a tratar alterações sistêmicas (por exemplo, hipotensão, disfunção autonômica, síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética [SIADH]) e neurológicas (por exemplo, estado de mal epilético, hipertensão intracraniana).

Meningite bacteriana

- Primeira administração empírica de antibiótico na primeira hora;
- Tratamento adjuvante com dexametasona IV 10 mg 6/6 h se doença moderada a grave (Escala de Coma de Glasgow < 12) e suspeita de infecção por pneumococo ou *H. influenzae*.

Meningite vírica

Caráter normalmente autolimitado, não requer terapêutica antiviral dirigida.

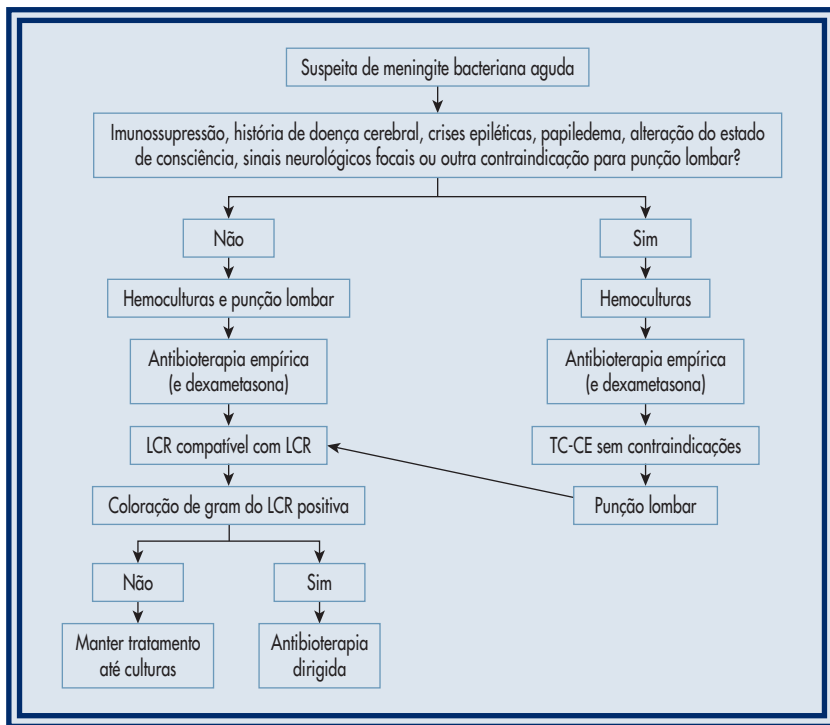


Figura 1. Abordagem inicial na suspeita de meningite bacteriana aguda. Outras contraindicação na realização de punção lombar: choque, alterações da coagulação incluindo plaquetas < 100/ul e terapêutica anticoagulante, ferida no local da punção, insuficiência respiratória.

Tabela 2. Achados na punção lombar e exame citoquímico do líquido cefalorraquidiano (LCR), dependendo da etiologia infecciosa

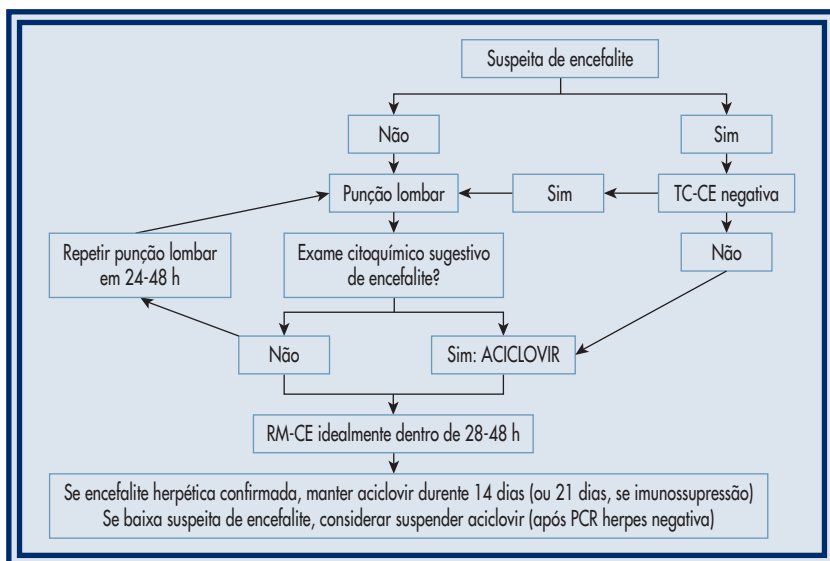
Etiologia infecciosa	Aspeto	Pressão de abertura	Leucócitos (cels/mm ³)	Predomínio de células	Glicose (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)
LCR normal	Límpido	12-20 cmH ₂ O	< 5	N/A	N	N
Viral	Límpido	Normal/ligeiro ↑	5-1000	Linfócitos	Normal/ligeiro ↓	Normal/ligeiro ↑
Bacteriana	Turvo, purulento	↑	> 100	Neutrófilos	↓↓	↑
Tuberculosa	Límpido ou turvo	↑	5-500	Linfócitos	↓↓	↑↑
Fúngica	Límpido ou turvo	↑	5-500	Linfócitos	↓	↑

N/A: não se aplica.

Tabela 3. Terapêutica antibiótica empírica em caso de suspeita de meningite aguda bacteriana em Portugal

Caraterística do doente	Antibiótico empírico
18-50 anos	Ceftriaxona IV 2 g 12/12 h OU Cefotaxima 2 g 6/6 h ¹ COM ou SEM Vancomicina IV 15-20 mg/kg 12/12 h (de acordo com níveis séricos)
> 50 anos	Ceftriaxona IV 2 g 12/12 h OU Cefotaxima 2 g 6/6 h Ampicilina IV 2 g 4/4 h ¹ COM ou SEM Vancomicina IV 15-20 mg/kg 12/12 h (de acordo com níveis séricos)
Fratura da base do crânio	Ceftriaxona IV 2 g 12/12 h OU Cefotaxima 2 g 6/6 h Vancomicina IV 15-20 mg/kg 12/12 h (de acordo com níveis séricos)
Outras condições predisponentes ²	Ceftriaxona IV 2 g 12/12h OU Cefotaxima 2 g 6/6 h Ampicilina IV 2 g 4/4 h Vancomicina IV 15-20 mg/kg 12/12 h (de acordo com níveis séricos)

1. A administração de vancomicina aplica-se em doentes com origem em países de alta prevalência de estirpes resistentes a cefalosporinas ou com doença moderada a grave (GCS < 12). 2. Gravidez, alcoolismo, cirrose hepática, insuficiência renal crónica, diabetes *mellitus*, doenças hemolinfoproliferativas e outras situações de imunossupressão.

**Figura 2.** Abordagem inicial na suspeita de encefalite aguda.

Exceto se suspeita de meningite herpética em doente internado: considerar terapêutica com aciclovir IV 10 mg/kg 8/8 h.

Encefalite

Até ser excluída etiologia herpética, deve ser iniciada terapêutica antiviral empírica com aciclovir IV 10 mg/kg 8/8 h (Figura 2).

Se suspeita simultânea de possível encefalite e meningite: iniciar terapêutica empírica para as duas entidades.

PREVENÇÃO

Vacinas contra agentes infecciosos mais comuns (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Hamophilus influenzae*).

BIBLIOGRAFIA

1. Aksamit AJ Jr, Berkowitz AL. Meningitis. Continuum (Minneapolis Minn). 2021;27(4):836-54.
2. Antunes F, Mota-Miranda A. Meningites e Outras Infecções do Sistema Nervoso Central. In Manual sobre doenças infecciosas. Permanyer Portugal. 2012:315-43.
3. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. Continuum (Minneapolis Minn). 2021;27(4):855-86.

Abcesso e empiema do sistema nervoso central

HELENA MACHADO, JOSÉ VALE

DEFINIÇÃO

Coleção purulenta localizada no parênquima cerebral, habitualmente rodeada por uma cápsula vascularizada.

EPIDEMIOLOGIA

M > F. A incidência global de abscessos cerebrais tem diminuído, em parte por redução de infecções não tratadas como otites e sinusites. Fatores predisponentes: sinusite, otite média, mastoidite ou infecção dentária, endocardite bacteriana, infecção pulmonar, traumatismo craniano ou neurocirurgia recentes, estados de imunossupressão, doença cardíaca congênita.

FISIOPATOLOGIA

A formação do abcesso tem início numa área focal de inflamação (cerebrite), que evolui em semanas para uma coleção encapsulada de pus e necrose. Mecanismos comuns: disseminação hematogénea de um foco distante (endocardite bacteriana, infecção pulmonar, abdominal ou cutânea); invasão contígua de foco local (seios perinasais, ouvido médio e células mastoideias); inoculação iatrogénica (traumatismo craniano e intervenção cirúrgica). Em 20% dos casos a fonte primária de infecção não é identificada. Na disseminação hematogénea, geralmente os abscessos são múltiplos, situam-se no território da artéria cerebral média, na junção substância cinzenta-branca e em territórios vasculares de fronteira. Na invasão contígua são geralmente solitários e adjacentes ao foco de infecção. Os abscessos por otite e mastoidite localizam-se no lobo temporal ou hemisfério cerebeloso, e por sinusite no lobo frontal e temporal. A maioria são polimicrobianos, e os agentes patogénicos dependem do estado imunológico e fonte primária de infecção. Os agentes infecciosos mais comuns são estreptococos aeróbios e anaeróbios, estafilococos, *Bacteroides*, enterobactérias e outras bactérias anaeróbias. Nos imunocomprometidos pode também haver infecção por *Nocardia* e *Rhodococcus equi*, *Mycobacterium tuberculosis*, fungos (*Candida*, *Mucorales*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*) e parasitas (*Toxoplasma gondii*).

ASPETOS CLÍNICOS

A tríade de cefaleia, febre e défice neurológico focal está presente em apenas 20% dos doentes com abcesso cerebral. A cefaleia é o sintoma inicial mais frequente, poden-

do também estar presente sonolência, confusão, crises epiléticas e défices neurológicos focais. Alguns doentes podem apresentar sinais de hipertensão intracraniana (náuseas, vômitos, depressão do estado de consciência e edema da papila). É frequente não haver febre, principalmente no início. Tem geralmente uma apresentação subaguda (uma a duas semanas) mas alguns doentes têm uma apresentação fulminante em horas, enquanto outros podem ter uma evolução indolente mimetizando um tumor cerebral. Um doente estável pode, em horas ou poucos dias, evoluir para estado comatoso, geralmente devido a rotura do abscesso para o espaço ventricular ou subaranoideu.

DIAGNÓSTICO

- Estudo de neuroimagem: a TC e RM com contraste são fundamentais para o diagnóstico. A RM é mais sensível do que a TC, principalmente se na fase inicial e localizados na fossa posterior, mas a TC tem maior acessibilidade e identifica adequadamente os abscessos e a resposta à terapêutica. Na fase inicial de formação do abscesso piogénico, na TC visualiza-se uma área mal delimitada de hipodensidade com ou sem efeito de massa. Na RM essa área apresenta hiperintensidade em T2, restrição à difusão na região do edema e o contraste revela uma área de realce homogéneo. Quando o abscesso se torna encapsulado, na TC acentua-se a hipodensidade focal que fica rodeada de um anel captante de contraste, e o edema envolvente é hipodenso. Na RM visualiza-se o interior do abscesso hipointenso em T1, com restrição à difusão intensa e homogénea (centro de pus e necrose), com realce com gadolínio em anel em torno do abscesso (cápsula). Em T2 o interior é hiperintenso e a cápsula iso-hipointensa. A difusão, espetroscopia e perfusão podem ajudar na diferenciação entre abscesso e tumor.
- Estudo analítico: incluir hemograma, marcadores inflamatórios (VS, PCR) e serologia HIV. Os marcadores inflamatórios estão geralmente aumentados e cerca de metade dos doentes têm leucocitose.
- Microbiologia: hemoculturas, que são positivas em 25-50%. A cultura do material do abscesso permite o diagnóstico etiológico definitivo mas é negativa em 20-25%. Colheita até três dias após início dos antibióticos.
- Radiografia do tórax.
- Ecocardiograma se suspeita de endocardite.
- Punção lombar: raramente útil para o diagnóstico. Há risco de herniação, a cultura é frequentemente estéril e o perfil citotóxico do LCR não auxilia no diagnóstico.

Diagnósticos diferenciais:

- Empiema subdural, meningite bacteriana e abscesso epidural;
- Hematoma subdural;
- Tumores cerebrais primários ou metastáticos;
- Enfarte subagudo dos núcleos da base ou do tálamo.

TRATAMENTO

O *standard* de tratamento no abscesso cerebral é antibioterapia (AB) endovenosa associada a intervenção cirúrgica, com erradicação da fonte primária de infeção. Em alguns casos selecionados o tratamento médico conservador pode ser razoável.

- Antibioterapia: a AB deve ser iniciada quanto antes, após a aspiração cirúrgica e colheitas para cultura. Devem ser utilizados antibióticos com boa penetração no SNC e cobertura para aeróbios e anaeróbios. A escolha vai depender da fonte primária de infeção presumida. A duração de tratamento deve ser quatro a oito semanas.

Tabela 1 . Esquemas antibióticos empíricos recomendados no tratamento dos abscessos cerebrais de acordo com a fonte de infecção

Fonte de infecção	Agentes patogênicos	Antibióticos
Dentário ou seios paranasais	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , bactérias anaeróbias (por exemplo, <i>Fusobacterium</i> , <i>Actinomyces</i>), <i>S. aureus</i>	Ceftriaxone ou cefotaxime + metronidazol; Adicionar vancomicina se alto risco para <i>S. aureus</i> (por exemplo, sinusite crônica, cirurgia recente aos seios nasais) Alternativa para as infecções odontogênicas: penicilina G + metronidazol
Ouvido médio	<i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , bactérias anaeróbias (por exemplo, <i>Bacteroides</i>)	Ceftriaxone ou cefotaxime + metronidazol; Alternativa: substituir a cefalosporina por ceftazidime ou cefepime para cobertura de pseudomonas
Pós-cirúrgico ou pós-traumático	<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , bactérias anaeróbias (por exemplo, <i>Clostridium</i>)	Pós-cirúrgico: vancomicina + ceftazidime ou cefepime ou meropenem Pós-traumático: ceftriaxone ou cefotaxime + vancomicina ± metronidazol
Disseminação hematogênea (endocardite bacteriana, infecção pulmonar)	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , bactérias anaeróbias (<i>Fusobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i>)	Ceftriaxone ou cefotaxime + metronidazol + vancomicina; Adicionar meropenem ou linezolide se alto risco de norcardia; Regime empírico para endocardite se suspeição
Origem desconhecida	Variável	Ceftriaxone ou cefotaxime + vancomicina + metronidazol; Imunocomprometido: ceftazidime + vancomicina; ou cefepime + metronidazol; ou vancomicina + meropenem; HIV: sulfadiazina e pirimetamina se suspeita de toxoplasmose; Adicionar antifúngico ou antituberculoso se suspeição.

Doses recomendadas para adultos com função renal e hepática normais: ceftriaxone 2 g 12/12 h; cefotaxime 2 g 4/4 h ou 6/6 h; metronidazol 500 mg 6/6 h ou 8/8 h; penicilina G 12 a 24 milhões U/dia em perfusão contínua ou 2-4 milhões U 4/4 h; cefepime 2 g 8/8 h; ceftazidima 2 g 8/8 h; meropenem 2 g 8/8 h; linezolide 600 mg 12/12 h; vancomicina 15 mg/kg 8/8 h ou 12/12 h até níveis 15-20 µg/ml.

- Adequar a AB ao resultado das culturas. Dado que muitos abscessos são polimicrobianos, deve-se manter cobertura para anaeróbios mesmo que não sejam isolados na cultura.
- Tratamento cirúrgico: pode ser realizada aspiração estereotáxica guiada por imagem, punção-drenagem ou excisão. Tem propósito diagnóstico para identificar o agente patogênico, e terapêutico para drenagem da coleção purulenta e descompressão. Em casos selecionados é razoável optar pelo tratamento médico conservador: abscessos pequenos (< 2,5 cm), bom estado clínico à apresentação (GCS > 12) e com agente patogênico identificado na hemocultura ou noutra amostra. Deve-se repetir exame de imagem e reconsiderar cirurgia se ausência de melhoria em uma a duas semanas ou deterioração.
- Fármacos antiepiléticos (FAE): apesar de haver autores que recomendem a terapêutica antiepilética profilática pelo elevado risco de crises, não há dados que suportem a sua utilização por rotina.
- Corticosteróides: não estão indicados por rotina.

PROGNÓSTICO

Taxa de mortalidade < 20%. Sequelas neurológicas em 25-50% (epilepsia é a mais comum). Fatores de mau prognóstico: atraso no diagnóstico e tratamento, apresentação com depressão do estado de consciência, tratamento inadequado, abscessos grandes, profundos, multiloculados ou multifocais, da fossa posterior ou com rotura ventricular, estado de imunossupressão e disseminação hematogênea,

Empiema intracraniano subdural

Coleção purulenta numa cavidade pré-existente, entre a dura-máter e a aracnóide. É uma infecção grave que se não for tratada pode levar à morte. Geralmente ocorre por invasão direta (sinusite, otite e mastoidite) ou inoculação iatrogénica (por exemplo, cirurgia recente). Raramente por disseminação hematogénea. Pode estar associado a trombose dos seios venosos e tromboflebite, e originando abscesso cerebral, hidrocefalia ou enfarte. Os agentes patogénicos mais comuns são estreptococos aeróbios, *Staphylococcus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, e outras bactérias anaeróbias e gram negativas. Menos frequentemente *P. aeruginosa* e *Salmonella*.

Clinicamente apresentam febre, cefaleia, rigidez da nuca, por vezes associado a vômitos, alteração do estado de consciência, crises epiléticas e sinais focais, com uma deterioração rápida que pode evoluir para coma e morte. Estudo com hemograma, PCR, VS e hemoculturas. PL contraíndicada se hipertensão intracraniana pelo risco de herniação mas os achados podem sugerir a presença de infeção. LCR: aumento da pressão de abertura, pleocitose (50-1000/mm³) com predomínio PMN, hiperproteíno-raqia (> 100 mg/dl), e hipoglicorraquia. A cultura do LCR pode ser estéril.

TC e RM com contraste. Na TC visualiza-se área hipodensa sobre o hemisfério ou ao longo da foice, com margens bem delineadas após contraste. Pode haver envolvimento ósseo. Na RM observa-se coleção hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, cujas margens realçam com gadolínio. O tratamento *standard* é drenagem cirúrgica e anti-bioterapia (cefalosporina de 3.^a geração + metronidazol + vancomicina).

Abcesso espinal epidural

A localização mais comum é no espaço epidural posterior da coluna dorsolombar e com extensão de três a quatro níveis vertebrais. É uma emergência neurológica que requer diagnóstico e intervenção atempada. A incidência tem aumentado devido a procedimentos e instrumentação espinal e uso de drogas injetáveis. Fatores predispon-tes: comorbilidades e estados de imunossupressão (diabetes, alcoolismo, HIV), de-formação, instrumentação espinal (cirurgia, cateteres, doença degenerativa articular) ou fonte de infeção (osteomielite, infeção cutânea, urinária). O mecanismo principal é por disseminação hematogénea, podendo também ocorrer invasão local (osteomielite vertebral, abscesso do psoas) ou por inoculação iatrogénica. O agente patogénico mais comum é o *S. aureus*. Outros menos comuns são: estafilococos coagulase-negativo, bactérias gram negativas e *P. aeruginosa*. Pode haver lesão da medula espinal por compressão mecânica ou oclusão vascular. Os sintomas mais comuns são dor da colu-na vertebral ao nível da lesão, dor radicular, défice motor, sensitivo e alteração de esfíncteres. Pode haver febre em metade dos doentes. O perfil temporal dos sintomas é variável. A RM com contraste é o exame de eleição mas a mielografia por TC é também muito sensível. Hemograma, PCR, VS e hemoculturas. PL não é realizada por rotina pelo risco infeccioso e pouca utilidade diagnóstica. O tratamento de eleição é antibioterapia e drenagem cirúrgica, com erradicação do foco primário de infeção. AB empírica com

cefalosporina de 3.^a geração + vancomicina ou cefazolina, durante quatro a oito semanas. Estado neurológico mais grave à apresentação e atraso do diagnóstico e tratamento predizem um pior prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, et al.; ESCMID Study Group for Infectious Diseases of the Brain (ESGIB). An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):614-20.
2. Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O'Horo JC, Esquer Garrigos Z, Wilson WR, Cano E, et al. Bacterial Brain Abscess: An Outline for Diagnosis and Management. *Am J Med.* 2021;134(10): 1210-7.e2.
3. Cantiera M, Tattevin P, Sonnevile R. Brain abscess in immunocompetent adult patients. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):469-74.
4. Widdrington JD, Bond H, Schwab U, Price DA, Schmid ML, McCarron B, et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. *Infection.* 2018;46(6):785-92.
5. Babic M, Simpfendorfer CS, Berbari EF. Update on spinal epidural abscess. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(3):265-71.

Neurossífilis, neuroborreliose e neurocisticercose

DANIELA FERRO, JOSÉ VALE

NEUROSSÍFILIS

DEFINIÇÃO

Infeção do sistema nervoso central (SNC) pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, transmitida maioritariamente por via sexual.

EPIDEMIOLOGIA

Afeta maioritariamente adultos jovens (3.^a-4.^a décadas), predominando nos homens. É mais comum em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), numa fase precoce da infeção.

FISIOPATOLOGIA

Após a inoculação a espiroqueta *T. pallidum* tem uma fase de disseminação sistémica (poucas horas/dias) com invasão também do SNC. Os quadros clássicos dependem do envolvimento de múltiplas estruturas: meninge/meningovascular com espessamento difuso e infiltração linfocitária das meninges e das artérias – dois tipos de arterite: endarterite de *Heubner* (artérias de médio e grande calibre) e endarterite de *Nissl-Alzheimer* (vasos de pequeno calibre); perda neuronal e atrofia cortical (predomínio lobos frontais e temporais); desmielinização no gânglio da raiz dorsal com degenerescência secundária das colunas posteriores da medula espinhal.

ASPETOS CLÍNICOS

Tabela 1.

DIAGNÓSTICO

- Sintomas e sinais neurológicos compatíveis com o diagnóstico de neurossífilis.
- Teste treponémico sérico positivo: *Treponema pallidum particle agglutination assay* (TPPA) ou *fluorescent treponemal antibody test absorption test* (FTA-Abs).
- Diagnóstico definitivo: *venereal disease research laboratory test* (VDRL) positivo no líquido cefalorraquidiano (LCR)/deteção de ADN de *T. pallidum* no LCR ou tecidos cerebrais/identificação de espiroqueta nos tecidos após imuno-histoquímica.
- Diagnóstico provável: pleocitose e/ou proteinorraquia no LCR, sem outra causa para tal.

Tabela 1. Apresentações clínicas da neurossifilis

Estádio	Caraterísticas clínicas
Precoce (primeiros 2 anos)	
Neurossifilis assintomática	Alterações no LCR compatíveis com neurossifilis (ver secção Diagnóstico) num doente sem sinais ou sintomas neurológicos
Meningite sífilitica	Cefaleia, fotofobia, náuseas/vômitos com meningismo Neuropatias cranianas, incluído neuropatia óptica ou coclear com hipovisão e surdez Confusão e crises epiléticas (+ meningite do vértex)
Precoce ou tardia	
Sífilis meningovascular	AVC com predileção pelo território da artéria cerebral média com hemiparesia, hemi-hipostesia e hemianopsia contralaterais, podendo associar-se a alteração da linguagem e/ou anosognosia e fenómeno de extinção Neuropatias cranianas Meningiomielite com mielopatia progressiva Meningismo
Tardia	
Quadro demencial/ comportamental (<i>general paresis</i>)	Demência progressiva com queixas mnésicas, cefaleias, tremor, disartria, irritabilidade, alterações da personalidade, crises epiléticas, depressão ou mania, psicose
Degenerescência dos gânglios da raiz dorsal e cordões posteriores da medula espinhal (<i>tabes dorsalis</i>)	Ataxia sensitiva por défice proprioceptivo, diminuição da sensibilidade vibratória, parestesias e dor nos membros inferiores, alterações esfinterianas e diminuição de reflexos osteotendinosos Artropatia neuropática (articulações de Charcot) Frequentemente acompanhado de anomalias pupilares (pupilas de <i>Argyll Robertson</i>)
Gomas sífiliticas do SNC	
AVC: acidente vascular cerebral; LCR: líquido cefalorraquidiano.	

Tabela 2. Tratamento da neurossifilis

1.ª linha	Benzilpenicilina via intravenosa, 4.000.000 UI a cada 4 horas, durante 10 a 14 dias
2.ª linha (se alergia à penicilina)	Ceftriaxone 2 g 1x/dia durante 10-14 dias

TRATAMENTO

Se reação de Jarisch-Herxheimer (febre, cefaleia, mialgias, taquicardia, leucocitose, crises) nas primeiras 12-24 horas após início de tratamento – tratar com anti-inflamatórios não-esteróides.

SEGUIMENTO

Sucesso terapêutico apurado através da resposta clínica e das alterações do LCR. Fazer nova análise do LCR aos três a seis meses, esperando-se diminuição da pleocitose

e/ou proteinorraquia. Depois, análise do LCR a cada seis meses até normalização da contagem de células (habitualmente nos primeiros dois anos após tratamento).

NEUROBORRELIOSE

DEFINIÇÃO

Infeção do SNC por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, sendo na Europa as mais comuns as espécies *Borrelia garinii* e *B. afzelii*.

EPIDEMIOLOGIA

Maior incidência em mulheres adultas que em homens, com pico sazonal nos meses de junho e julho. Anticorpos específicos para *Borrelia* presentes em 5-20% das pessoas saudáveis.

FISIOPATOLOGIA

A inoculação cutânea pela carraça *Ixodes ricinus* permite a entrada da bactéria na derme do hospedeiro (fase inicial – lesão cutânea no local da mordedura, *eritema migrans*), seguindo-se uma fase de disseminação hematogénica da *Borrelia* (fase 2 – febre, mialgias, artralgias, linfadenopatia e envolvimento multiorgânico); semanas a meses depois (fase 3), a ativação do sistema imunitário do hospedeiro pode controlar a infeção, mesmo sem tratamento antibiótico. Se a infeção persistir e não for feito o tratamento adequado, os sintomas sistémicos e de envolvimento de órgão tornam-se crónicos (durante meses/anos – formas tardias). A infeção do SNC acontece normalmente na fase de disseminação hematogénica do micro-organismo.

ASPETOS CLÍNICOS

As manifestações neurológicas mais comuns são: polirradiculite/inflamação de diversas raízes nervosas e/ou nervos cranianos. Síndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth: meningite linfocítica, radiculite dolorosa (carateristicamente no dermatomo correspondente à picada da carraça com dor que pode ser difícil de tratar) e neuropatias cranianas. O nervo craniano mais frequentemente atingido é o nervo facial (por vezes, bilateral).

Manifestações raras: encefalomielite, acidentes vasculares cerebrais por vasculite, polineuropatia periférica (PNP), miosite.

Considerar na avaliação diagnóstica as manifestações extraneurológicas: mordedura de carraça (identificada em 1/3 dos doentes); *eritema migrans* (25-50% dos doentes) e manifestações sistémicas.

DIAGNÓSTICO

Sangue: anticorpos IgM e IgG para *Borrelia burgdorferi* (presentes três e seis semanas após a exposição, respetivamente; podem persistir vários anos mesmo após tratamento).

LCR: pleocitose, proteinorráquia, aumento da síntese intratecal de IgG (pode ser normal na PNP). Anticorpo contra a *Borrelia burgdorferi* na maioria dos doentes; a PCR tem uma sensibilidade baixa (10-30%).

TRATAMENTO

Duração de 14 dias na neuroborreliose precoce e de 14-21 dias na neuroborreliose tardia (Tabela 3).

Tabela 3. Esquemas antibióticos utilizados na neuroborreliose

Antibiótico	Dose de adulto
Doxiciclina	100 mg PO bid ou tid ou 200-300 mg PO 1x/dia (se peso não inferior 50 kg)
Ceftriaxone	2 g EV 1x/dia
Cefotaxime	2 g EV tid
Penicilina G	5 milhões de unidades EV qid

PO: per os; bid: bis in die (2x/dia); tid: ter in die (3x/dia); qid: quater in die (4x/dia).

PROGNÓSTICO/SEGUIMENTO

Monitorização clínica. Neuroborreliose precoce: melhoria marcada das manifestações neurológicas após tratamento em semanas a meses; um ano após tratamento, 90% dos doentes estão assintomáticos. Neuroborreliose tardia: maioria estabilidade clínica, com sintomas neurológicos residuais relevantes em 60-80% dos casos.

NEUROCISTICERCOSE

DEFINIÇÃO

Infeção do SNC pelo parasita *Taenia solium*.

EPIDEMIOLOGIA

Infeção parasitária mais comum do SNC. Endêmica no México, América Central, América do Sul, África, Sudeste asiático, Índia, Filipinas e sul da Europa. Em Portugal, mais nas zonas menos desenvolvidas do país; atualmente, é mais comum em imigrantes de regiões endêmicas.

FISIOPATOLOGIA

Consumo de carne contaminada crua ou mal cozinhada com ingestão dos ovos do micro-organismo. Estes dão origem a larvas que podem atingir vários tecidos (entre eles, o SNC e o músculo), formando quistos.

ASPETOS CLÍNICOS

Manifestações relacionadas com a localização dos quistos: intracerebrais – assintomáticos, défices focais por efeito de massa e/ou crises epiléticas; intraventriculares – hidrocefalia por irritação meníngea, obstrução do fluxo de LCR, envolvimento de nervos cranianos e/ou de vasos; subaracnoideus – meningite crónica; medula espinhal – meningite ou síndromes medulares.

Clínica mais comum: crises epiléticas (70% doentes) e hipertensão intracraniana. Formas mais graves: cisticercose racemosa (envolvimento espaço subaracnoideu e intraventricular) com grande morbidade e risco de morte; encefalite por cisticercose (infeção massiva do parênquima cerebral).

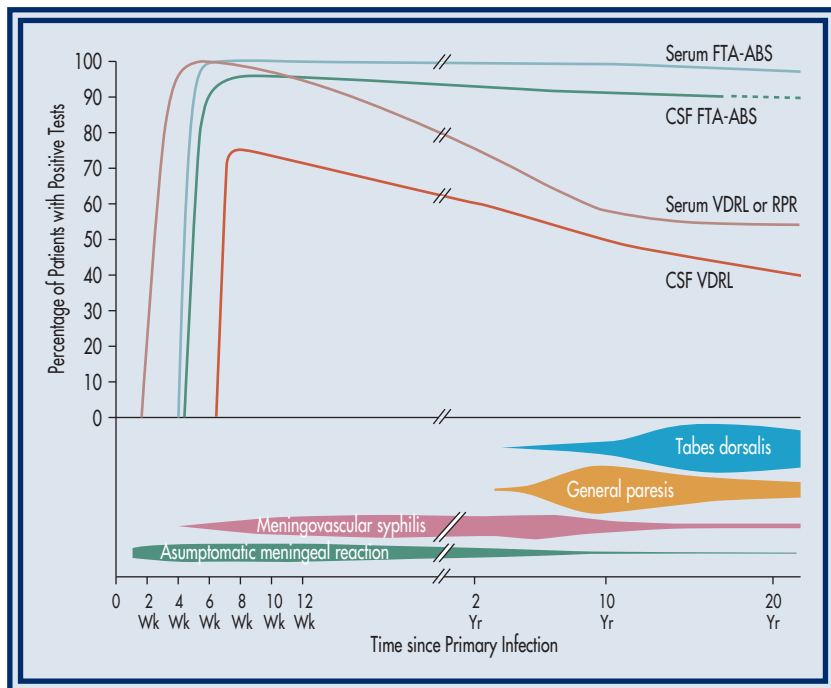


Figura 1. Características serológicas e clínicas da neurosífilis precoce e tardia (adaptado de Roper AH. *Neurosyphilis*. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-63).

DIAGNÓSTICO

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) cerebrais com múltiplas lesões quísticas com e sem captação de contraste; a presença de quistos com nódulo hiperintenso excêntrico no interior em RM (escólex – segmento anterior do parasita), é um achado patognomônico desta entidade.

LCR: normal ou pleocitose linfocítica ou eosinofílica, hipoglicorraquia e proteinorraquia. Diagnóstico definitivo: demonstração histológica.

Crítérios diagnósticos propostos estão representados na tabela 4.

Diagnóstico definitivo: 1 critério absoluto; 2 critérios imagiológicos major + 1 critério clínico; 1 critério imagiológico major + 1 critério imagiológico confirmatório + 1 critério clínico; 1 critério imagiológico major + 2 critérios clínicos (pelo menos 1 major) + ausência de outra explicação.

Diagnóstico provável: 1 critério imagiológico major + 2 critérios clínicos; 1 critério imagiológico minor + 1 critério clínico major.

TRATAMENTO

Antiparasitários (terapia dupla se > 2 lesões cerebrais viáveis), corticosteróides, ressecção cirúrgica quando necessário. Se só lesões calcificadas sequelares: não requer tratamento dirigido.

Tabela 4. Critérios diagnósticos de neurocisticercose

Categories	Critérios
Absoluto	Confirmação histológica do parasita (biópsia) Lesões quísticas com escólex na TC ou RM Visualização direta de parasitas no espaço subaracnoideu por fundoscopia
Critérios imagiológicos	
Major	Lesões quísticas com escólex Lesões captantes de contraste Lesões quísticas multilobuladas no espaço subaracnoideu Calcificações típicas no parênquima cerebral
Confirmatório	Resolução das lesões quísticas após tratamento Resolução espontânea de lesões únicas captantes Migração dos quistos ventriculares em neuroimagem sequencial
Minor	Hidrocefalia obstrutiva Captação das leptomeninges da base do crânio
Critérios clínicos	
Major	Deteção de anticorpos/antígenos específicos Cisticercose fora do SNC (por exemplo, calcificações musculares) Evidência de contacto com <i>Taenia solium</i>
Minor	Manifestações clínicas sugestivas de neurocisticercose Viver numa área endémica para neurocisticercose
TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; SNC: sistema nervoso central.	

Tabela 5. Tratamento da neurocisticercose

Forma	Subgrupo	Recomendação
Neurocisticercose intraparenquimatosa		
Cistos viáveis ou lesões captantes (quistos em degeneração)	1-2 quistos	Albendazol + corticosteróides
	> 2 quistos	Albendazol + praziquantel + corticosteróides
Cisticercos calcificados	Qualquer número	Sem necessidade de tratamento
Encefalite (com edema cerebral difuso)	Corticosteróides	
Neurocisticercose extraparenquimatosa		
Intraventricular	Remoção cirúrgica possível	Remoção cirúrgica (sem tratamento médico, se completa)
	Sem possibilidade de remoção cirúrgica	Shunt ventricular seguido de tratamento médico (antiparasitário + corticosteróides)
Subaracnoideia	Shunt ventricular (se hidrocefalia) seguido de antiparasitário	
Hidrocefalia sem quistos visíveis	Shunt ventricular	
Cisticercose espinhal (intra- ou extramedular)	Remoção cirúrgica ou tratamento antiparasitário + corticosteróides	
Cisticercose ocular	Remoção cirúrgica dos quistos	

PROGNÓSTICO/SEGUIMENTO

Bom prognóstico. Complicação mais comum: epilepsia sequelar. Controle da epilepsia mais fácil após tratamento antibiótico. Se formas graves (forma racemosa): taxa de mortalidade atinge 20%.

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
2. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-63.
3. Chanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A historical perspective and review. *CNS Neurosci Ther*. 2010; 16(5):e157-68.
4. Carvalho IL de. *Borrelia lusitaniae* and Lyme borreliosis in Portugal: a contribution to the study of an emerging bacterial zoonosis with an impact on public health. (tese de doutoramento), 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/2247>.
5. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Lyme Neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(45):751-6.
6. Halperin JJ. Neuroborreliosis and Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1439-58.
7. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Elsevier, 2020.
8. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, Bradley WG. Bradley and Daroff's neurology in clinical practice. Elsevier, 2022.

Crise prolongada de enxaqueca

ÂNGELA ABREU, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

Uma crise de enxaqueca sem aura tem: a) duração entre 4 a 72 horas (sem tratamento ou tratamento pouco eficaz); b) pelo menos, duas das seguintes características: localização unilateral, pulsatibilidade, dor moderada ou intensa e agravamento por ou causando evitamento de atividade física de rotina, e c) durante a cefaleia tem náuseas/vômitos ou fotofobia e fonofobia. Para fazer o diagnóstico de enxaqueca sem aura são necessários cinco episódios cumprindo critérios da ICHD-3¹.

Uma crise de enxaqueca com aura tem: a) pelo menos, um dos sintomas de aura visual, sensitivo, linguagem, motor, tronco cerebral ou retiniano totalmente reversíveis; b) três das seguintes: pelo menos, um sintoma de aura alastra em cinco ou mais minutos; dois ou mais sintomas de aura sucessivos; duração de 5 a 60 minutos de cada sintoma; pelo menos, um sintoma é positivo; pelo menos, um sintoma é unilateral; a aura é acompanhada ou seguida de cefaleia. Para diagnóstico de enxaqueca com aura são necessários dois episódios cumprindo critérios da ICHD-3¹.

O estado de mal de enxaqueca (EME) caracteriza-se por um episódio debilitante de enxaqueca com duração superior a 72 horas, podendo existir remissão temporária de até 12 horas com sono ou medicação¹. A cefaleia deverá ser semelhante às enxaquecas habituais, à exceção da intensidade e duração¹.

Um estudo retrospectivo de um centro terciário francês de cefaleias reportou uma prevalência de 3%². Já um estudo multicêntrico com 253 doentes com enxaqueca reportou que 24,3% dos doentes com enxaqueca com aura e 20,6% sem aura apresentavam episódios compatíveis com EME³.

Estado de aura de enxaqueca corresponde a, pelo menos, três episódios de aura em três dias consecutivos segundo apêndice da ICHD-3¹. Um estudo reportou uma maior prevalência em doentes com enxaqueca episódica pouco frequente. As crises têm habitualmente duração média de quatro semanas (três a cinco semanas)².

Aura persistente sem enfarte ocorre num doente com enxaqueca com aura, e a aura é semelhante a auras precedentes, exceto que um ou mais sintomas da aura persistem durante ≥ 1 semana na ausência de enfarte por neuroimagem. Os sintomas são frequentemente bilaterais¹.

FISIOPATOLOGIA

Desconhece-se o mecanismo fisiopatológico especificamente para o EME. Existe um caso reportado de EME que na ressonância magnética e PET durante o episódio revelou edema cerebral vasogênico⁴.

DIAGNÓSTICO

A anamnese deverá ser cuidada com intuito de excluir sinais de alarme sugestivos de cefaleia secundária.

O diagnóstico diferencial inclui apoplexia pituitária, disseção da artéria vertebral, abscesso cerebral, sinusite esfenoidal, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, hemorragia subaracnoideia, hematoma subdural, hipertensão intracraniana idiopática, hidrocefalia, meningite e glaucoma agudo.

Tabela 1. Indicações para internamento numa crise prolongada de enxaqueca

Desidratação grave ou/e vômitos recorrentes
Cefaleia persistente apesar de terapêutica em SU
Comorbidades médicas ou psiquiátricas que necessitem de monitorização
Cefaleia persistente e abuso de medicação para desintoxicação

TRATAMENTO AGUDO DE CRISE DE ENXAQUECA⁵

Tabela 2. Tratamento de crise de enxaqueca

Crises ligeiras a moderadas	Anti-inflamatórios não-esteróides Ibuprofeno 400-600 mg; naproxeno 500-550 mg; diclofenac 50-100 mg; ácido acetilsalicílico 500-1000 mg
Crises graves	Triptano Início rápido e curta duração: 6 mg SC ou 50/100 mg oral; eletriptano 20/40/80 mg oral; rizatriptano 5/10 mg oral; almotriptano 12,5 mg oral; zolmitriptano 5 mg spray nasal ou 2,5/5 mg oral; Início lento e longa duração: naratriptano 2,5 mg oral; frovatriptano 2,5 mg oral
Náusea	Ligeira: zolmitriptano orodispersível 2,5/5 mg Moderada: metoclopramida 10 mg ou domperidona 10 mg Marcada: sumatriptano 6 mg SC; zolmitriptano 5 mg spray nasal; naproxeno 500 mg supositório

Notas:

- No caso de recorrência utilizar segunda toma de triptano ou adicionar inicialmente anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) (por exemplo, naproxeno) ao triptano;
- Os fármacos por via oral frequentemente não são absorvidos por vômitos ou gastroparesia. Nestes casos existem alternativas como zolmitriptano em spray nasal associando-se ao naproxeno retal.

TRATAMENTO AGUDO DE CRISE PROLONGADA DE ENXAQUECA^{5,6}**Tabela 3. Tratamento de crise prolongada de enxaqueca no SU**

1.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratação EV (500 a 1000 ml de NaCl a 0,9%) em todos os doentes - Sumatriptano 6 mg SC é eficaz e de ação rápida, no controlo da dor, náusea, fonofobia e fotofobia^{11,12} - Metoclopramida EV adicionado a um dos seguintes: cetorolac 30 a 60 mg EV, paracetamol 1000 mg EV ou acetato de lisina 1000 mg EV (não utilizar se risco hemorrágico)
2.ª linha (casos resistentes ou com contraindicações para triptanos)	<ul style="list-style-type: none"> - Clopromazina EV 0,1 mg/kg - Dexametasona 4 a 16 mg EV – eficaz particularmente na prevenção de recorrência; limitado a < 6 vezes/ano. Risco de osteonecrose avascular - Bloqueio anestésico nos pontos gatilho com lidocaína 1 a 2% ou bupivacaína a 0,5%
3.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Valproato de sódio 500 a 1000 mg EV (perfusão em 15 min.) - Levetiracetam 500 a 1000 mg EV (perfusão em 15 min.) - Propofol 10-40 mg bólus inicial + 10-20 mg bólus adicionais (dose máxima 120 mg)

Na aura persistente sem enfarte existem apenas relatos de possível eficácia com ácido valpróico, lamotrigina, furosemida ou ketamina.

O tratamento do estado de aura de enxaqueca também não se encontra estudado pela sua raridade. Existem raros relatos na literatura de eficácia com acetazolamida e lamotrigina.

PREVENÇÃO TEMPORÁRIA

As alterações hormonais podem levar a um EME. Profilaxia perimenstrual em mulheres com ciclos regulares do dia -2 a +3 (sendo o dia 1 o primeiro dia de menstruação) com frovatriptano (2,5 mg bid - agonista do recetor 1B/1D com semivida de 26 horas) ou naratriptano (1 mg bid com semivida de 16 horas) revelou ser eficaz na prevenção de enxaqueca menstrual sem evidência enxaqueca de *rebound*. Caso não exista resposta ao frovatriptano ou naratriptano deverão ser tentados outros triptanos como sumatriptano (100 mg tid), rizatriptano 10 mg, zolmitriptano (2,5 mg tid) e naratriptano (1 mg bid) ou ainda naproxeno (500 mg bid)^{5,6}.

PROGNÓSTICO

Os doentes com enxaqueca episódica pouco frequente após EME voltam ao padrão habitual de cefaleias. Nos doentes com enxaqueca episódica frequente cerca de metade volta ao padrão habitual, 25% passam a ter baixa frequência e 25% evoluem para enxaqueca crónica³.

Fatores de risco para um pior prognóstico incluem necessidade de internamento⁷, mulheres afro-americanas, doença renal crónica, insuficiência cardíaca congestiva, abuso de opíoides e perturbações de humor⁵.

Um estudo populacional em Taiwan demonstrou ainda que doentes com EME têm um risco de 1,81 de suicídio comparativamente a um grupo controlo⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Pereira Monteiro J, Barros J, Esperança P, Fernandes G, Gil-Gouveia R, Luzeiro I, et al. Classificação Internacional de Cefaleias - 3a Edição, Tradução Portuguesa. Sinapse. 2018; 18:1-172.

2. Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia*. 2014;34:633-7.
3. Pryse-Phillips W, Aubé M, Bailey P, Becker WJ, Bellavance A, Gawel M, et al. A clinical study of migraine evolution. *Headache*. 2006;46:1480-6.
4. Gentile S, Rainero I, Daniele D, Binello E, Valfrè W, Pinessi L. Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus. *Cephalalgia*. 2009;29:687-90.
5. Chua AL, Grosberg BM, Evans RW. Status Migrainosus in Children and Adults. *Headache*. 2019;59(9):1611-23. doi: 10.1111/head.13676. PMID: 31603553.
6. Parreira EP, Ribeiro CAF, Gens H, Palavra F, Marques IB, Carrilho I, et al. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. *Sinapse*. 2021;21;sup 1.
7. Modi SY, Dharaia D, Katramados AM, Mitsias P. Predictors of prolonged hospital stay in status migrainosus. *Neurohospitalist*. 2016;6:141-6.
8. Harnod T, Lin CL, Kao CH. Risk and predisposing factors for suicide attempts in patients with migraine and status migrainosus: A nationwide population-based study. *J Clin Med*. 2018;7:269.

Cefaleia em salvas

ALEXANDRA SILVA, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

A cefaleia em salvas, também designada por *cluster headache*, é um tipo raro de cefaleia, sendo a mais frequente das cefaleias trigémino-autonómicas (CTA). Atinge três vezes mais o sexo masculino, com início maioritariamente na faixa etária dos 20 aos 40 anos. Habitualmente os doentes são fumadores, muito ativos a nível laboral e com consumo excessivo de cafeína^{1,2}.

É considerada a cefaleia mais intensa. Caracteriza-se pela presença de uma dor unilateral, de início abrupto e que atinge a intensidade máxima em menos de 15 minutos, com sinais disautonómicos ipsilaterais (sendo apenas obrigatório um dos seguintes sintomas ou sinais, ipsilaterais à dor: hiperemia conjuntival e/ou lacrimejo, rinorreia e/ou congestão nasal, ptose e/ou miose e edema palpebral, sudorese ou rubor frontal e facial, sensação de ouvido tapado) e/ou sensação de inquietude e agitação. Apresenta um padrão circadiano, surgindo habitualmente durante a noite, cerca de uma a duas horas após o doente adormecer (normalmente sempre no mesmo horário), acordando-o com uma dor excruciante, tipo facada, de intensidade máxima, unilateral e sempre do mesmo lado, irradiando frequentemente para a região orbitária. Durante o dia podem também ocorrer crises, apesar de menos frequentes. As crises ocorrem em média uma a oito vezes por dia, com duração de 15 a 180 minutos. É frequente a necessidade de aplicação de toalhas frias na zona dolorosa ou abrir a janela para apanhar frio. A crise costuma terminar de forma abrupta, tal como se iniciou^{1,2,3}. Para além de um padrão circadiano, esta cefaleia tem também um padrão circanual, principalmente na sua forma episódica (crises que ocorrem no mesmo mês, ou na mesma estação do ano, anualmente).

Existem duas formas de cefaleia em salvas:

- Episódica (85-90%): existem pelo menos dois períodos de salva, com duração de sete dias a um ano (quando não tratados) e separados por períodos de remissão livres de dor iguais ou superiores a três meses;
- Crónica (10-15%): ocorrem sem um período de remissão, ou com remissões com duração inferior a três meses, durante pelo menos uma ano⁵.

Cerca de um terço dos doentes podem alternar da forma episódica para a forma crónica ou vice-versa. Os doentes com ciclos mais longos de cefaleia ou com períodos livres de crise mais curtos parecem ter maior tendência a evoluir para uma forma crónica².

Foram identificados desencadeantes para as crises, no caso de o doente se encontrar num período de maior suscetibilidade, nomeadamente o álcool, vasodilatadores (nitroglicerina), exercício físico/calor, elevadas altitudes e odores intensos^{1,3}.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das CTA ainda não está totalmente esclarecida, mas pensa-se que existam fatores de risco genéticos e ambientais. Cinco por cento dos casos têm transmissão autossómica dominante e os familiares em primeiro grau destes doentes têm maior risco de sofrer deste tipo de cefaleia².

Três mecanismos cerebrais parecem ser predominantes nas CTA:

- Sistema trigémino-vascular: é responsável pela componente algica das CTA. Inicia-se no ramo oftálmico (V1) do nervo trigémio que recebe aferências da região frontal, olho, dura-máter e grande vasos cranianos e projeta-se para os diversos núcleos nociceptivos do tronco cerebral e da medula cervical alta (o chamado complexo trigémino-cervical, que inclui o nervo occipital), posteriormente para o tálamo e por último para o córtex. Este complexo inclui várias moléculas sinalizadoras, das quais se salienta o CGRP, que se encontra elevado durante uma crise de cefaleia em salvas;
- Sistema autonómico: é responsável pelo lacrimejo, congestão conjuntival e restantes manifestações autonómicas, a maioria das quais envolve hiperativação do sistema nervoso parassimpático ou inativação do sistema nervoso simpático. A via implicada é a do núcleo salivar superior para o gânglio esfenopalatino. A molécula sinalizadora principal é o peptídeo intestinal vasoativo, que se encontra aumentado durante a crise;
- Hipotálamo (substância cinzenta hipotalâmica posterior): permite explicar as restantes manifestações das CTA. É a região responsável pela manutenção do ritmo circadiano e onde se encontram as áreas responsáveis pela agressividade, justificando assim quer o padrão temporal das crises quer a inquietude associada. A principal molécula mediadora deste sistema é a melatonina, que frequentemente está alterada nestes doentes.

Pensa-se que o hipotálamo será a primeira área a ser ativada durante a crise, seguida do sistema trigémino-vascular e a ativação autonómica^{1,4}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta cefaleia é muito típico, no entanto, por vezes, existe erro no diagnóstico, assumindo-se como nevralgia do trigêmeo, sinusite ou patologia dentária. Outro diagnóstico diferencial muito importante é a cefaleia hemicrania paroxística, considerando-se critério diagnóstico a resposta positiva à indometacina, resolvendo a situação clínica¹. Para despiste de possíveis causas secundárias, recomenda-se a realização de RM-CE (estudo da hipófise e do seio cavernoso) e o estudo arterial dos vasos intracranianos e do pescoço².

TRATAMENTO^{1,2,5}**Tabela 1. Tratamento da cefaleia em salvas**

<p>Tratamento agudo da crise Pelo caráter súbito e muito intenso da dor, a terapêutica deve ter início rápido e eficácia elevada, pelo que os fármacos por via oral não são considerados como 1.ª linha</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Oxigénio a 100% em alto débito por máscara facial (10 a 15 l/min), 20 minutos no mínimo; - Triptanos: <ul style="list-style-type: none"> • Sumatriptano 6 mg, subcutâneo; • Zolmitriptano 5 a 10 mg, nasal; - 2.ª Linha: <ul style="list-style-type: none"> • Sumatriptano 20 mg, nasal; • Zolmitriptano 10 mg, orodispersível; • Octreótido 100 mcg, subcutâneo; • Lidocaína 10%, nasal.
<p>Tratamento ponte ou de transição Para utilização durante curtos períodos [preventivo em doentes com ciclos curtos de cefaleia ou transição para terapêutica profilática]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prednisona 30 a 100 mg/dia, oral – durante 10 a 18 dias, com descontinuação progressiva ao longo de 3 semanas; - Bloqueio farmacológico do grande nervo occipital ipsilateral com corticosteróides.
<p>Tratamento profilático Tem como finalidade a diminuição da frequência e intensidade das crises</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Verapamilo 240 a 960 mg/dia, dividido em 3 doses: <ul style="list-style-type: none"> • Monitorização com ECG: risco de bradicardia, bloqueio auriculoventricular ou arritmias; - Carbonato de lítio 600 a 1500 mg/dia, oral: <ul style="list-style-type: none"> • Controlo da lítémia; • Reações adversas: tremor, hipotireoidismo, disfunção renal; - Melatonina 10 mg/dia, oral: <ul style="list-style-type: none"> • Diariamente, à noite.
<p>Tratamento não-medicamentoso O doente deve ser ensinado a evitar desencadeantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Álcool; - Vasodilatadores (nitroglicerina); - Exercício físico intenso; - Calor.

PROGNÓSTICO

Este tipo de cefaleia tem um forte impacto a nível pessoal e social na vida do doente, estando reportados casos de ideação suicida. A maioria dos casos são formas esporádicas (90%), mas em 15% dos casos podem tornar-se crónicas (apesar de a evolução se fazer em ambos os sentidos). Cerca de 20% dos casos têm remissões espontâneas e prolongadas. A forma crónica pode ser mais persistente mas alguns casos regredem para formas episódicas^{2,3}.

BIBLIOGRAFIA

1. Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Continuum (Minneapolis). 2018;24(4, Headache):1137-56.
2. Martins IP. Cefaleias. 1.ª ed. Lidel, 2015
3. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology. 2002;58(3):354-61. doi:10.1212/WNL.58.3.354.
4. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. Lancet Neurol. 2009; 8(8):755-64. doi:10.1016/S1474-4422(09)70133-4.
5. Recomendações terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias 2021. Sinapse. 2021;21(Supl. 1).

Nevralgia do trigêmeo

RITA MACHADO, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

A nevralgia do trigêmeo (NT) caracteriza-se por breves episódios recorrentes de dor unilateral do tipo choque elétrico, de início e término abruptos, localizada ao território inervado por uma ou mais divisões (nervo oftálmico, maxilar e mandibular) do quinto par craniano (trigêmeo), que são tipicamente desencadeados por estímulos inócuos (por exemplo, mastigar, falar)¹.

FISIOPATOLOGIA

No seu local de entrada na protuberância, o nervo trigêmeo perde a bainha de mielina associada a células de Schwann, processo comum a todos os nervos periféricos, sendo substituída por mielina central produzida por oligodendrócitos. Esta zona de transição torna-o particularmente suscetível à lesão, mais especificamente, à desmielinização. A compressão do quinto par craniano é o principal mecanismo da NT, mas as lesões do tronco cerebral também são responsáveis por uma pequena proporção de casos². Cerca de 80-90% dos casos de NT são causados por compressão da porção sensitiva do nervo, com desmielinização focal secundária, por um pequeno ramo adjacente da artéria basilar, mais frequentemente a artéria cerebelosa superior³. Contudo, para que seja atribuída associação causal com uma compressão neurovascular, o vaso aberrante deve produzir alterações anatômicas na raiz trigeminal, como distorção ou atrofia⁴. Outras causas compressivas incluem tumores, como o schwannoma vestibular, meningioma ou quisto epidermóide, e, raramente, o aneurisma sacular ou a malformação arteriovenosa⁵⁻⁷. A desmielinização de uma ou mais vias trigeminais na ponte, associa-se tipicamente a uma placa desmielinizante de esclerose múltipla, localizada no zona de entrada da raiz do quinto par, mas também pode ocorrer por tumores do ângulo ponto-cerebeloso, ou por outras lesões estruturais do tronco cerebral⁸.

EPIDEMIOLOGIA

A NT apresenta uma incidência anual de 4-13 casos por 100.000 habitantes^{9,10}. Apesar de se tratar de uma patologia rara, representa a nevralgia mais frequente na população adulta, com uma incidência que aumenta gradualmente com a idade. A maioria dos casos têm início após os 50 anos e são mais frequentes no sexo feminino (60 vs. 40%)¹¹.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da NT de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias – versão 3 (ICHD-3)¹

A. Paroxismos recorrentes de dor facial unilateral na distribuição anatômica de um ou mais ramos do nervo trigêmeo, sem irradiação para outros territórios, e preenchendo os critérios B) e C).
B. A dor tem todas as seguintes características: a) Duração desde uma fração de segundos até 2 minutos; b) Intensidade grave; c) Tipo choque elétrico, fisgada, facada ou guinada.
C. É precipitada por estímulos inócuos dentro da distribuição anatômica do nervo trigêmeo afetado.
D. Não é explicada de melhor forma por outro diagnóstico da ICHD-3.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da NT é clínico, baseando-se em três critérios principais, estabelecidos pela Classificação Internacional de Cefaleias – versão 3 (ICHD-3) (Tabela 1)¹. A dor é unilateral, tem curta duração e é descrita como uma facada, guinada, fisgada ou choque elétrico. Localiza-se mais frequentemente no território do segundo ou terceiro ramo do nervo trigêmeo. Pode-se associar a sintomas autonômicos ligeiros, como o lacrimejo, hiperemia conjuntival ou rinorreia^{11,12}. Adicionalmente, 14-50% dos doentes têm dor contínua concomitante na mesma distribuição anatômica, menos intensa do que a dor paroxística, do tipo latejante, moinha ou pressão, com duração de horas a dias¹³. Os desencadeantes álgicos são estímulos mecânicos inócuos, como o toque leve, falar ou mastigar². Até 50% dos doentes recordam-se do momento exato do início da dor, que geralmente dura entre uma fração de segundos até dois minutos, mas há doentes que descrevem uma duração de 2-10 minutos. O número de paroxismos dolorosos é muito variável, desde 0 a mais de 50 por dia^{2,4,13}. É comum haver um período refratário de vários minutos, durante o qual a dor não pode ser desencadeada.

- A NT pode ser classificada em três tipos, de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente¹:
- NT clássica: por compressão neurovascular associada a evidência de alterações morfológicas da raiz do nervo trigêmeo;
- NT secundária (15%): por patologia subjacente, envolvendo o nervo trigêmeo (por exemplo, tumor do ângulo ponto-cerebeloso), ou a sua origem no tronco cerebral (por exemplo, placa desmielinizante de esclerose múltipla);
- NT idiopática (10%): sem etiologia aparente, após investigação detalhada (eletrofisiologia e neuroimagem).

TERAPÊUTICA MÉDICA AGUDA

As agudizações da NT caracterizam-se por uma elevada frequência de paroxismos dolorosos e associam-se frequentemente a desidratação e anorexia, porque a ingestão de líquidos e alimentos desencadeia a dor. Nestes casos, o tratamento intra-hospitalar é necessário, para hidratação e titulação do antiepilético². Na tabela 2 apresenta-se a evidência existente¹⁴.

TERAPÊUTICA MÉDICA CRÔNICA

O tratamento preventivo da NT clássica ou idiopática deve-se iniciar pela terapêutica farmacológica e preferencialmente pela carbamazepina (200-1200 mg/dia) (grau I,

Tabela 2. Terapêutica médica da agudização

Fenitoína (10-20 mg/kg; máximo 1000 mg)	Tempo de perfusão variável entre 30 a 60 min, com monitorização cardíaca e da tensão arterial	Grau IIa, nível C
Lidocaína (5 mg/kg)	Diluir em 250 ml de dextrose a 5%, com ritmo de perfusão de 1 mg/min nas primeiras 4 h e de 2 mg/min a partir daí	
Levetiracetam (1000-4000 mg/dia)	Grau IIb, nível C	
Lacosamida (200 mg/dia)		

nível A)^{14,15}. A opção de segunda linha é a oxcarbazepina (600-1800 mg/dia), de eficácia semelhante e com melhor perfil de segurança (grau I, nível B). Em alternativa, também podem ser utilizados o baclofeno (40-80 mg/dia) ou a lamotrigina (400 mg/dia), isoladamente ou em associação à carbamazepina ou oxcarbazepina (grau IIa, nível C). Nos casos refratários, existe evidência que apoia o uso da toxina botulínica de tipo A (grau I, nível B). Na NT secundária, o tratamento preventivo segue as mesmas recomendações, apesar de ter de ser complementado por uma estratégia terapêutica dirigida à patologia subjacente.

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

O tratamento cirúrgico está indicado apenas nos casos refratários à terapêutica médica preventiva. As estratégias que parecem ser eficazes no tratamento da NT incluem a descompressão microvascular, os procedimentos percutâneos sobre o gânglio trigeminal e a radiocirurgia com *gamma-knife* (grau I, nível C)^{2,14}. A escolha entre as diferentes opções depende das características individuais nomeadamente, preferência do doente, perfil de efeitos adversos da técnica e experiência do centro.

NOTA: O tratamento da nevralgia do trigêmeo é extensível a outras nevralgias da face.

PROGNÓSTICO

As agudizações da NT podem durar semanas ou meses, seguidas de intervalos livres de dor de semanas até anos, apesar de a maioria das remissões durar apenas alguns meses¹³. O prognóstico a curto-prazo é favorável, com boa resposta à terapêutica preventiva, mas não existem estudos de história natural a longo prazo².

BIBLIOGRAFIA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
2. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal Neuralgia. N Engl J Med. 2020;383:754-62.
3. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. Brain. 2001;124:2347-60.
4. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. Neurology. 2016;87:220-28.
5. Cheng TM, Cascino TL, Onofrio BM. Comprehensive study of diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia secondary to tumors. Neurology. 1993;43:2298-302.
6. Ildan F, Göçer AI, Bağdatoğlu H, et al. Isolated trigeminal neuralgia secondary to distal anterior inferior cerebellar artery aneurysm. Neurosurgical Review. 1996;19:43-6.
7. Figueiredo PC, Oliveira Jr MBAM, Prill A. Arteriovenous malformation in the cerebellopontine angle presenting as trigeminal neuralgia. Arq Neuro-Psiquiatr. 1989;47(1):61.

8. Gass A, Kitchen N, MacManus DG, Moseley IF, Hennerici MG, Miller DH. Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: lesion localization with magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1997;49:1142-4.
9. Katusic S, Williams DB, Beard CM, Bergstralh, Kurland LT. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991;10:276-81.
10. MacDonald BK, Cockrell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123(Pt 4):665-76.
11. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54:1574-82.
12. Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain*. 2017;158:1166-74.
13. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia--evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54:1173-83.
14. Parreira E, Fontes Ribeiro C, Gens H, Palavra F, Marques IB, Carrilho I, et al. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias - 2021. *Sinapse*. 2021;21:3-92.
15. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano G, Donnet A, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019;26:831-49.

Cefaleia por hipertensão intracraniana idiopática

INÊS CARVALHO, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

A síndrome de hipertensão intracraniana idiopática, anteriormente designada de hipertensão intracraniana benigna ou pseudotumor *cerebri*, refere-se a um aumento da pressão intracraniana, associado à presença de um líquido cefalorraquidiano (LCR) de características normais e à ausência de hidrocefalia ou lesões expansivas^{1,2}. A cefaleia atribuída a hipertensão intracraniana idiopática (HICI) constitui uma cefaleia de novo ou agravamento de uma cefaleia pré-existente, causada por hipertensão intracraniana idiopática, geralmente acompanhada por outros sintomas e/ou sinais clínicos e/ou neuro imagiológicos de HICI, com características típicas sugestivas de HICI (Tabela 1)³. Por outro lado, algumas doenças (sistêmicas, endocrinológicas, hematológicas, genéticas, obstrução à drenagem venosa) e fármacos, podem estar associados ou causar um aumento da pressão intracraniana (PIC), passando a designar-se estes casos de hipertensão intracraniana secundária^{2,4}.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual da HICI é de 1-3/100.000 e não há predomínio de género na pré-puberdade, embora a partir desta fase haja uma preponderância nas mulheres (15-45 anos). O principal fator de risco é a obesidade, sendo que outros fatores associados a um aumento do risco são a hipertensão arterial, a presença de irregularidades menstruais, síndrome do ovário poliquístico e aumento recente do peso¹.

FISIOPATOLOGIA

Desconhecida, embora a preponderância da HICI em mulheres jovens sugira uma influência hormonal⁴.

CLÍNICA

Os sintomas habitualmente refletem um aumento da PIC ou a presença de papiledema, encontrando-se resumidos na tabela 2.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HICI engloba obrigatoriamente os pontos descritos na tabela 3.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de cefaleia atribuída a HICI³

- | |
|---|
| A. Nova cefaleia ou agravamento significativo (aumento da frequência e/ou intensidade duas ou mais vezes) de uma cefaleia pré-existente e que preencha o critério C |
| B. Ambos os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Foi feito o diagnóstico de HICI 2. Aumento da pressão do LCR > 250 mm de LCR (ou > 280 mm de LCR em crianças obesas) |
| C. Um ou ambos os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. A cefaleia surgiu em relação temporal com a HICI ou levou ao seu diagnóstico 2. A cefaleia acompanha-se por um ou ambos os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> a) acúfeno pulsátil b) edema papilar |
| D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 ³ |

Tabela 2. Sintomas de HICI¹⁻⁵

- | |
|--|
| 1. Cefaleias: geralmente diárias, pulsáteis, associadas a náuseas, vômitos e fotofobia, agravamento com o decúbito, exercício físico e manobras de Valsalva, por vezes com cervicalgia; no entanto, podem assumir qualquer fenótipo e ter características semelhantes a cefaleias primárias ^{2,4} (ver tabela 1) |
| 2. Sintomas visuais: perda visual e/ou de campos visuais transitória ou persistente |
| 3. Tinnitus pulsátil |
| 4. Tonturas |
| 5. Dor lombar/radicular |
| 6. Disfunção cognitiva |
| 7. Diplopia binocular: geralmente horizontal por parésia dos VI pares cranianos |

TRATAMENTO

As medidas terapêuticas recomendadas estão descritas na tabela 4.

Não estão recomendadas as PL repetidas com o objetivo de reduzir a PIC, pois não parecem trazer benefício a longo prazo, constituem procedimentos desagradáveis para o doente e podem precipitar posteriormente o aparecimento de cefaleia por hipertensão intracraniana⁵. A exceção são as mulheres grávidas, onde as PL repetidas podem ser benéficas (pela limitação na utilização dos fármacos acima mencionados durante a gravidez)¹.

Os corticosteróides também não são usados por rotina na HICI, excetuando-se nos casos mais graves que aguardam tratamento cirúrgico mas, ainda assim, o seu uso é controverso⁴.

PROGNÓSTICO

Os doentes com HICI requerem vigilância a longo prazo, visto poder haver recorrências (sobretudo se houver aumento de peso associado)^{4,5}. A periodicidade do *follow-up* é orientada com base na severidade dos sintomas e na resposta ao tratamento, pelo que é necessária uma abordagem multidisciplinar⁴.

Tabela 3. Diagnóstico de HICI^{3,6}

1. Avaliação oftalmológica completa (incluindo aferição da acuidade visual, avaliação formal de campos visuais e fundoscopia)	<ul style="list-style-type: none"> - Identificação de disfunção do nervo óptico (défice da acuidade visual e dos campos visuais, discromatopsia e defeito pupilar aferente relativo) - Identificação de papiledema (pode ser unilateral, assimétrico ou pode estar ausente em doentes com atrofia óptica ou em casos de recorrência, pelo que podem ser necessárias técnicas mais específicas para melhor caracterização, como a angiografia fluoresceínica)^{4,5}
2. Neuroimagem	<ul style="list-style-type: none"> - Preferencialmente RM-CE e veno-RM (alternativamente TC-CE e veno-TC) - A RM pode demonstrar sinais imagiológicos indiretos sugestivos de aumento da PIC: descida das amígdalas cerebelosas, sela turca vazia ou parcialmente vazia, achatamento da esclera posterior, tortuosidade dos nervos ópticos, estenose de seios venosos ou ventrículos de tamanho reduzido em forma de fenda²
3. Punção lombar (PL)	<ul style="list-style-type: none"> - Para o diagnóstico, a pressão de abertura deve ser medida na ausência de tratamentos para baixar a PIC, com o doente posicionado em decúbito lateral com as pernas em extensão³ - Uma pressão de abertura superior a 25 cm nos adultos ou superior a 28 cm nas crianças obesas é considerada anormal⁵ - O LCR deve ter características normais
4. Exame neurológico	<ul style="list-style-type: none"> - Normal, exceto por alteração de pares cranianos
5. Exclusão de causas secundárias	

Tabela 4. Tratamento da HICI⁴

1. Medidas não-farmacológicas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Redução do peso e cirurgia bariátrica, se necessário⁵ 2. Tratamento cirúrgico: colocação de <i>shunt</i> ventriculoperitoneal, fenestração da bainha do nervo óptico ou <i>stenting</i> de seio venoso cerebral, em caso de estenose⁴
2. Medidas farmacológicas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Acetazolamida (250-2000 mg/dia, divididas em 3-4 tomas diárias): devendo alertar-se o doente para os seus efeitos laterais mais frequentes (parestesia, diarreia, disgeusia, depressão e litíase renal)⁵ 2. Topiramato até (200mg/dia): em casos de intolerância à acetazolamida⁴ 3. Fármacos habitualmente usados na profilaxia da enxaqueca: se cefaleias persistentes apesar das medidas anteriores

BIBLIOGRAFIA

1. Manji H, Connolly S, Dorward N, Kitchen N, Mehta A, Wills A. Idiopathic intracranial hypertension (IIH). In: Oxford Handbook of Neurology. New York: Oxford University Press; 2007:166-9.
2. Mollan SP, Davies B, Silver NC, Shaw S, Mallucci CL, Wakerley BR, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89:1088-100.
3. Classificação Internacional de Cefaleias. 3.ª edição. Sinapse. 2018;18(2):81.
4. ThurteLL MJ, Kawasaki A. Update in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *NeuroL Clin*. 2021;39(1):147-161.
5. Friedman, Deborah I. Headaches Due to Low and High Intracranial Pressure. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2018;24(4):1066-1091.
6. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(13):1159-65.

Cefaleia por hipotensão de líquido cefalorraquidiano

GONÇALO BONIFÁCIO, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

A cefaleia é o principal sintoma da síndrome de hipotensão intracraniana, estando presente em 97% dos casos não-iatrogénicos, sendo ortostática – surge com o ortostatismo e resolve completamente com o decúbito – em 92%¹. A cefaleia é atribuída a esta causa quando se desenvolve em relação temporal com o aparecimento da hipotensão de LCR ou leva à sua descoberta².

A cefaleia após punção dural é o exemplo clássico de cefaleia por hipotensão de LCR, sendo a sua incidência estimada em mais de 50% das punções lombares³ e das punções durais acidentais durante anestesia epidural⁴.

A síndrome de hipotensão intracranial espontânea é uma entidade rara, com incidência estimada de 5/100.000/ano, provavelmente subestimada. Surge quando há uma perda (*leak*) ou hipotensão de LCR, e além da cefaleia caracteriza-se habitualmente por náuseas e vômitos, dor/rigidez cervical e alterações acústico-vestibulares (*tinnitus*, tonturas ou alterações auditivas)⁵⁻⁷.

FISIOPATOLOGIA

O *leak* de LCR ocorre a nível espinhal e pode surgir num contexto conhecido (pós-punção lombar, por exemplo) ou surgir após pequenos traumas que podem passar despercebidos, habitualmente em contexto de fatores de suscetibilidade prévia como síndromes de hiper mobilidade, patologia degenerativa da coluna vertebral, variantes anatómicas como os divertículos perirradiculares, ou em doentes sujeitos a cirurgia bariátrica^{1,6-8}.

A hipotensão de LCR provoca uma diminuição da fluibilidade das estruturas intracranianas e consequente distensão dos nervos sensitivos, causando a cefaleia. O jogo de pressões intracranianas leva a uma compensação da hipotensão de LCR com a dilatação do componente venoso, contribuindo também para a tração das estruturas e consequente dor^{6,9}.

Nos casos de etiologia conhecida, o diagnóstico é clínico mas, perante uma apresentação de cefaleia ortostática sem trauma identificado, é necessário confirmar o diagnóstico. Pelos critérios da terceira versão da Classificação Internacional de Cefaleias, é necessário demonstrar a existência do *leak* ou ter uma pressão de abertura < 60 mm LCR². Contudo, a punção lombar demonstra hipotensão de LCR em apenas 2/3 dos casos e a presença do *leak* não é identificável numa proporção importante de doentes

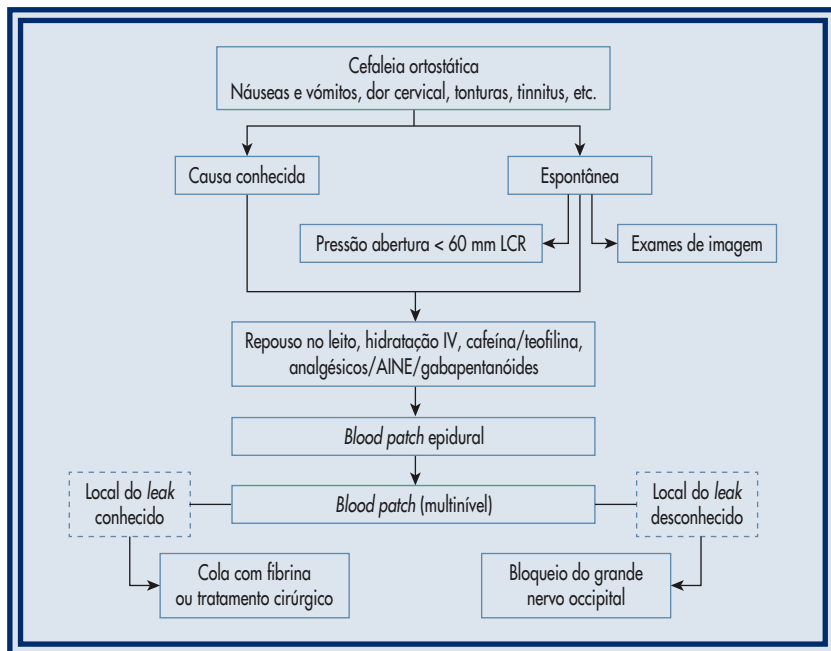


Figura 1. Quadro resumo da abordagem à cefaleia por hipotensão de LCR.

(até 52%), especialmente quando se trata de *leaks* de baixo débito ou intermitentes. Os métodos utilizados para identificar a localização incluem a RM medular, a mielografia por TC, RM ou de subtração digital e a cisternografia^{1,7,8}.

Mesmo sem a presença de critérios formais de diagnóstico, a RM encefálica e medular pode apresentar características sugestivas do diagnóstico. No caso da RM encefálica, os achados sugestivos incluem a captação meníngea de gadolínio, a dilatação venosa difusa, a descida cerebral global (*brain sagging*), o engorgitamento da hipófise ou os hematomas/higromas subdurais, sendo normal em menos de 20% dos casos. Já a RM medular pode identificar os pontos de susceptibilidade dural, como os divertículos radiculares, ou a patologia degenerativa da coluna vertebral que facilita a lesão dural com traumas *minor*¹.

TRATAMENTO

O tratamento inicial da cefaleia por hipotensão de LCR, independentemente da causa é conservador. Consiste em repouso no leito, hidratação IV, cafeína ou teofilina oral, e analgesia com paracetamol, anti-inflamatórios não-esteróides ou gabapentanóides. As cefaleias pós-punção dural respondem habitualmente ao tratamento conservador nas primeiras 48 horas, enquanto as hipotensões intracranianas espontâneas necessitam habitualmente de terapêutica de segunda linha^{1,7,8,10}.

Quando o tratamento conservador falha, o passo seguinte é a realização de um *blood patch*, que consiste na colheita de sangue venoso autólogo e injeção do mesmo no espaço epidural. Esta administração irá aumentar a pressão exercida sobre o espaço

tecal e encerrar o *leak*. Os volumes transfundidos variam de acordo com quem o realiza e a tolerância do doente, sendo utilizados volumes entre 5 e 50 ml^{6,7}. Volumes > 20 ml parecem ser mais eficazes¹. Modificações da técnica são, por vezes, utilizadas para aumentar a eficácia, como a realização na posição de Trendelenburg⁷ ou a realização a múltiplos níveis simultaneamente^{11,12}. Nos casos em que a localização do *leak* é conhecido, a realização do *blood patch* nesse nível não parece aumentar a eficácia¹. Mais de metade dos doentes respondem ao primeiro *blood patch*, estando descritas realizações de múltiplos *blood patches* até obter resposta satisfatória^{1,7,8}.

Nos casos em que o local do *leak* é conhecido e, pelo menos, dois *blood patches* foram ineficazes, a administração de cola de fibrina a nível do *leak* ou o encerramento cirúrgico do mesmo são alternativas¹³. Nos casos em que não se conhece o local do *leak* e os *blood patches* foram ineficazes, a realização de bloqueio do grande nervo occipital é uma opção com eficácia reportada¹⁴.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é habitualmente ótimo, com recuperação completa após tratamento conservador ou os primeiros *blood patches*¹.

As alternativas terapêuticas permitem tratamentos mais invasivos nas formas refratárias, mas estão dependentes da identificação do local do *leak*. Uma minoria de doentes com cefaleia ortostática sem etiologia identificada tem habitualmente um curso prolongado de doença, contrastando com os restantes pela elevada incapacidade e má resposta terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, Watkins LD, Davagnanam I, Toma AK, et al. Clinical Presentation, Investigation Findings, and Treatment Outcomes of Spontaneous Intracranial Hypotension Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78(3):329-37.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. Ljubisavljevic S, Trajkovic JZ, Ignjatovic A, Stojanov A. Parameters Related to Lumbar Puncture Do not Affect Occurrence of Postdural Puncture Headache but Might Influence Its Clinical Phenotype. *World Neurosurg.* 2020;133:e540-e550.
4. Kwak KH. Postdural puncture headache. *Korean J Anesthesiol.* 2017;70(2):136-43.
5. Schievink WI, Maya MM, Moser F, Tourje J, Torbati S. Frequency of spontaneous intracranial hypotension in the emergency department. *J Headache Pain.* 2007;8(6):325-8.
6. Upadhyaya P, Ailani J. A Review of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2019;19.
7. Ferrante E, Trimboli M, Rubino F. Spontaneous intracranial hypotension: review and expert opinion. *Acta Neurologica Belgica.* 2019.
8. Lin JP, Zhang SD, He FF, Liu MJ, Ma XX. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *The Journal of Headache and Pain.* 2017;18.
9. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001;56(12):1746-8.
10. Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Syndrome of cerebral spinal fluid hypovolemia: clinical and imaging features and outcome. *Neurology.* 2000;55:1321-27.
11. Griauzde J, Gemmete JJ, Chaudhary N, Wilson TJ, Pandey AS. Large-Volume Blood Patch to Multiple Sites in the Epidural Space through a Single-Catheter Access Site for Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35:1841-6.
12. Ohtonari T, Ota S, Nishihara N, Ota T, Tanaka Y, Sekihara Y, et al. A novel technique of multiple-site epidural blood patch administration for the treatment of cerebrospinal fluid hypovolemia. *Journal of Neurosurgery.* 2012;116(5):1049-53.
13. Cohen-Gadol AA, Mokri B, Piepgras DG, Meyer FB, Atkinson JL. Surgical anatomy of dural defects in spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *Neurosurgery.* 2006;58:238-45.
14. Niraj G, Kelkar A, Girotra V. Greater occipital nerve block for postdural puncture headache (PDPH): A prospective audit of a modified guideline for the management of PDPH and review of the literature. *Journal of Clinical Anesthesiology.* 2014;26:539-44.

Cefaleia por arterite de células gigantes

LEONOR REBORDÃO, ISABEL LUZEIRO

DEFINIÇÃO

Cefaleia que se desenvolve em estreita relação temporal com arterite de células gigantes (ACG), frequentemente associada a hipersensibilidade do escalpe e/ou a claudicação da mandíbula.

Deve-se à inflamação das artérias cefálicas, principalmente dos ramos da artéria carótida externa. São particularmente afetados os doentes do género feminino com idade ≥ 50 anos (pico de incidência aos 70 anos) e de raça caucasiana.

FISIOPATOLOGIA

A ACG é caracterizada por inflamação imunomediada com recrutamento de células T e monócitos que se diferenciam em macrófagos e células gigantes, sendo desencadeada uma cascata pró-inflamatória com estenose luminal e, por conseguinte, isquemia distal. A inflamação ocorre de forma segmentar, embora longas porções das artérias possam estar envolvidas.

A amaurose fugaz pode preceder défices persistentes. Inicialmente, há envolvimento apenas monocular mas, na ausência de tratamento, 25-50% dos doentes terá afeção do olho contralateral dias a semanas mais tarde. ACG oculta, com envolvimento ocular isolado, pode ocorrer em 20% doentes.

Exame objetivo:

- Palpação dolorosa ou espessamento das artérias temporais com ou sem redução da pulsação;
- Alodinia do couro cabeludo;
- Se envolvimento sistémico: presença de sopros carotídeos ou da artéria subclávia e pulso ou tensão arterial reduzidos nos membros superiores;
- Achados oftalmológicos: neuropatia óptica isquémica anterior, oclusão da artéria central da retina, coroideia ou paresia de nervos cranianos. Fundoscopia: palidez e edema do disco.

O diagnóstico é clínico, corroborado, numa primeira avaliação na urgência por determinação da velocidade de sedimentação. Na dúvida, deve medicar-se o/a doente para evitar desfechos irreversíveis.

Exames complementares:

- Avaliação analítica: \uparrow velocidade de sedimentação (VS), \uparrow proteína C reativa (PCR), anemia normocítica normocrómica, \uparrow plaquetas e \uparrow enzimas hepáticas;

Tabela 1. Sintomas sistêmicos e oculares de ACG

Sintomas sistêmicos	Sintomas oculares
Cefaleia ou cervicalgia de novo	Perda de visão súbita, severa e sequencial (não simultânea nos dois olhos)
Palpação dolorosa, ingurgitamento e redução do pulso das artérias temporais e alodínia do couro cabeludo	Acuidade visual < 20/200
Claudicação mandibular	Defeito altitudinal
Polimialgia reumática	Ausência de percepção da luz
Claudicação dos membros	Dor ocular
Sintomas constitucionais (febre, anorexia, fadiga, perda ponderal)	Diplopia (III, IV, VI)

Tabela 2. Critérios diagnósticos de ACG

Sintomas sistêmicos
Idade > 50 anos
Cefaleia de novo
Alezações da artéria temporal (palpação dolorosa, ausência de pulso)
VS > 50 mm/h
Biópsia artéria temporal positiva

Adaptado de The American College of Rheumatology, 1990.

- Eco-Doppler das artérias temporais: espessamento das artérias (sinal do halo), artérias não compressíveis (sinal de compressão), estenose focal e oclusão; se suspeita clínica elevada e eco-doppler positivo pode ser feito o diagnóstico de ACG;
- RM-CE/angio-RM: captação das paredes arteriais;
- Biópsia das artérias temporais: *gold-standard* para o diagnóstico de ACG, com evidência de inflamação granulomatosa e destruição da lâmina elástica interna dos vasos. Aquando das primeiras biópsias 30% são falsos negativos. Esta deverá ser realizada o mais precocemente possível (com ou sem tratamento);
- Se se suspeitar de envolvimento extracraniano deverá ser realizada angio-TC tórax/PET-FDG.

TRATAMENTO

A ACG é uma urgência neurológica. Na suspeita ou diagnóstico de ACG, o início do tratamento é emergente. Se elevada suspeição de ACG, o tratamento deve ser iniciado prontamente com corticoterapia (CT) em alta dose, com prednisolona 40-60 mg/d. Se visão ameaçada ou perda visual estabelecida, pode considerar-se ciclo de metilprednisolona IV 1g/d durante três dias seguido de CT oral. A CT em alta dose deve ser mantida até resolução clínica e laboratorial, VS e PCR (em média duas a quatro semanas), com posterior redução progressiva em 12-18 meses. A melhoria sintomática reforça o diagnóstico de ACG. A sintomatologia, a VS e PCR são indicadores da atividade da doença e recidiva. Embora o método de seguimento não esteja estabelecido, está descrita avaliação mensal nos primeiros seis meses após diagnóstico e depois trimestral. Efeitos adversos da CT crónica devem ser monitorizados e prevenidos. Tocilizumab, um

Tabela 3. Critérios diagnósticos de cefaleia atribuída a ACG de acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3)

Sintomas sistêmicos	
A.	Qualquer cefaleia de novo preenchendo o critério C
B.	Foi diagnosticada ACG
C.	Há evidência de causalidade demonstrada por, pelo menos, um dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. A cefaleia desenvolveu-se em estreita relação temporal com os outros sintomas e/ou sinais clínicos ou biológicos iniciais ou conduziu ao diagnóstico de ACG. 2. A presença de um ou de ambos os seguintes: <ol style="list-style-type: none"> a) A cefaleia agravou significativamente a par do agravamento da ACG b) A cefaleia melhorou significativamente ou desapareceu nos primeiros três dias de tratamento com corticosteróides em altas doses. 3. A cefaleia associa-se a hipersensibilidade do escalpe e/ou claudicação da mandíbula.
D.	Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Tabela 4. Quadro resumo do tratamento da ACG

Elevada suspeição	PDN 40-60 mg/d
Visão ameaçada/ perda visual estabelecida	Metilprednisolona IV 1g/d durante 3 dias seguido de PDN 40-60 mg/d
ACG refratária/recidivante/efeitos adversos CT	Tocilizumab ou metotrexato

inibidor da interleucina 6, ou agentes poupadores de CT como metotrexato, podem ser úteis na ACG refratária, recidivante ou se efeitos secundários ou risco elevado de CT. Antiagregação ou anticoagulação não devem ser utilizados, exceto se por outra indicação. O papel das estatinas é incerto.

PROGNÓSTICO

Nesta patologia, a vigilância é crucial. A CT pode ser reduzida e posteriormente descontinuada, contudo, alguns doentes necessitam de doses baixas de manutenção para controlo sintomático. As recidivas são mais frequentes no primeiro ano após o diagnóstico. A ACG não parece ter impacto na sobrevida, porém, pode afetar a qualidade de vida. Adicionalmente, existem riscos associados à CT, como risco aumentado de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, aneurisma e dissecação, que poderão ser fatais.

BIBLIOGRAFIA

1. Ninan J, Lester S, Hill C. Giant cell arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):169-88.
2. Lyons HS, Quick V, Sinclair AJ, Nagaraju S, Mollan SP. A new era for giant cell arteritis. *Eye (Lond).* 2020;34(6):1013-26.
3. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, Boysson H de, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:19-30.
4. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8):1122-8.

5. Classificação Internacional de Cefaleias. 2018;2(2):66-7.
6. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: executive summary. *Rheumatology*. 2020; 59(3):487-94.
7. Monti S, Águeda AF, Luqmani RA, Buttgerit F, Cid M, Dejaco C, et al. Systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis: focus on giant cell arteritis. 2019;5(2).
8. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Gabriel SE, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1989-94.
9. Morrow, MJ. Ischemic Optic Neuropathy, Continuum, 2019;25(5):1215-35
10. Docken W. Treatment of giant cell arteritis, In: UpToDate, Waltham, MA, 2021.

Abordagem de lesão ocupante de espaço do sistema nervoso central

ANA RITA SILVA, JOSÉ BRAVO MARQUES

Os tumores primários e os secundários (ou metastáticos) do sistema nervoso central (SNC) são a causa mais frequente de lesões intracranianas ocupantes de espaço. Os capítulos que se seguem referem-se sobretudo aos vários aspetos da clínica das neoplasias intracranianas primárias ou secundárias, mencionando-se no diagnóstico diferencial quando apropriado, outras etiologias.

EPIDEMIOLOGIA

Os tumores secundários do SNC são a principal causa de doença neoplásica no SNC e têm origem mais frequentemente no cancro do pulmão, seguido do cancro da mama e do melanoma. Dos tumores primários do SNC, os mais frequentes são os meningiomas (um terço dos casos). Seguem-se os gliomas, que podem ser de alto ou de baixo grau: glioblastomas, oligodendrogliomas, astrocitomas e ependimomas e os linfomas do SNC.

FATORES DE RISCO

A maioria dos tumores primários do SNC é esporádica. Os únicos fatores de risco identificados são a exposição à radiação e as síndromes genéticas como a neurofibromatose.

MECANISMOS DE AÇÃO E CLÍNICA

Os sintomas das metástases cerebrais e dos gliomas de alto grau evoluem em dias a semanas, enquanto os sintomas de gliomas de baixo grau ou outros tumores indolentes progridem ao longo de meses a anos, podendo ser assintomáticos.

As neoplasias cerebrais, enquanto lesões ocupantes de espaço, podem causar sintomas através de três mecanismos diferentes:

- Cefaleia: é a manifestação clínica mais comum dos tumores cerebrais e o sintoma de apresentação em 50% dos casos. No entanto, os tumores cerebrais são uma causa rara de cefaleia;
- Crises epiléticas: estão presentes em 50-80% dos casos com tumores primários do SNC (principalmente, tumores de baixo grau) e em 10-20% com metástases cerebrais.

EXAME NEUROLÓGICO

Deve ser avaliada a presença e gravidade de défices neurológicos focais, bem como excluída a presença de papiledema na fundoscopia.

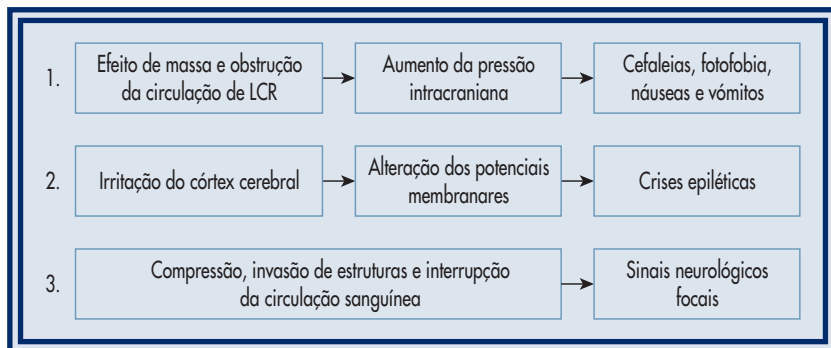


Figura 1. Mecanismo de ação e sintomas das LOE.

O restante exame físico deve incluir a pesquisa de febre, icterícia ou palidez cutânea, rash, eritemas, organo ou adenomegalias e atrofia muscular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Tumor primário do SNC
 - Tumores extra-axiais
 - Meningiomas são os mais frequentes;
 - Outros: schwannomas, tumores da hipófise e da glândula pineal;
 - Tumores Intra-axiais
 - Gliomas são os mais frequentes, nomeadamente os glioblastomas;
 - Outros: oligodendroglioma, astrocitoma, ependimoma, linfoma primário do SNC;
- Lesão metastática no SNC
 - Considerar esta hipótese se história prévia de neoplasia, fatores de risco pessoais (por exemplo, tabagismo) ou história familiar de neoplasia;
 - As neoplasias que mais frequentemente metastizam para o SNC são os tumores da mama, pulmão, melanoma e rim;
- Lesão infecciosa
 - Considerar em doentes com infeção sistémica recente, história de imunossupressão ou comportamentos de risco;
 - Exemplo: toxoplasmose, criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, etc.
- Doença vascular
 - Acidente vascular cerebral, malformação arteriovenosa, inflamação relacionada com angiopatia amiloide cerebral, síndrome de encefalopatia posterior reversível;
 - Recordar que os hematomas podem ser secundários a tumores;
- Inflamatório
 - Doenças desmielinizantes do SNC (esclerose múltipla, doenças do espectro da neuromielite óptica, encefalomielite aguda disseminada), encefalites autoimunes, doenças sistémicas autoimunes (LES, Behçet, Sjögren, sarcoidose).

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- Estudo analítico: hemograma, proteína C-reativa, velocidade de sedimentação, função hepática, função renal;

- A RM-CE com contraste é o exame mais indicado no esclarecimento da etiologia da LOE (Figura 2):
 - Gliomas de alto grau. Massas hipointensas em T1, com realce heterogêneo após contraste. Os glioblastomas têm como característica distintiva a presença de necrose central (em até 85% casos), circundada por realce periférico de contraste. A presença de edema vasogênico à periferia é comum. A infiltração giriforme é um marcador específico de alguns gliomas que têm características moleculares de glioblastoma mas que têm a histologia parecida com gliomas de baixo grau;
 - Gliomas de baixo grau. Lesões hiperintensas em T2, muitas vezes com envolvimento do córtex cerebral e da substância branca adjacente. Sem edema vasogênico ou captação de contraste. A presença de calcificações sugere oligodendroglioma;
 - Metástases cerebrais. Massas redondas, bem circunscritas e quase sempre com captação de contraste, que pode ser em anel, homogênea por toda a lesão ou heterogênea. Podem ser múltiplas lesões. Podem associar-se a edema importante e desproporcional para o tamanho da lesão. A hemorragia em lesões metastáticas é mais comum com melanoma e carcinoma de células renais;
 - Abscessos cerebrais. Apresentam-se com captação de contraste em anel e distinguem-se pela presença de marcada restrição à difusão;
 - Doença desmielinizante/inflamatória do SNC. Podem demonstrar edema e captação de contraste na fase aguda. As doenças desmielinizantes tendem a evidenciar múltiplas lesões em várias localizações em simultâneo (supra e infratentoriais e medulares). Algumas doenças inflamatórias podem apresentar efeito de massa, como as doenças do espectro da neuromielite óptica, neuro-Behçet, neurosarcoidose e CLIPPERS;
 - Doença cerebrovascular. Os enfartes embólicos e as hemorragias intraparenquimatosas podem apresentar captação de contraste na fase subaguda e ser confundidos com tumores. Os enfartes embólicos distinguem-se pelo padrão de captação giriforme, por localização que respeita território arterial e pelo início súbito de sintomas. Em ambos os casos, o diagnóstico pode ser esclarecido repetindo a RM-CE em quatro a seis semanas. No caso das malformações arteriovenosas, distinguem-se pela presença de produtos de hemossiderina que se destacam nas sequências GRE e SWI. Nesse caso, a angiografia cerebral permite o diagnóstico definitivo (e, eventualmente, tratamento);
- A biópsia cerebral por estereotaxia ou cirurgia aberta permite o diagnóstico definitivo, contudo, em qualquer tumor cerebral, primário ou metastático, exceto no linfoma primário em que só tem indicação a biópsia, a cirurgia com remoção completa é preferível à remoção parcial ou biópsia, o que para lá confirmar o diagnóstico é um passo importante no tratamento;
- A espectroscopia e perfusão por RM não estão indicadas por rotina, mas podem contribuir para o diagnóstico diferencial com outras lesões cerebrais. Os tumores da série glial de alto grau habitualmente associam-se a elevações de colina e diminuição do N-acetilaspártato e aumento da perfusão. Os estudos por PET e SPECT auxiliam o diagnóstico diferencial de recidiva;
- A punção lombar tem um papel limitado, devendo ser realizada se houver suspeita de linfoma primário do SNC (para colheita de citologia e citometria de fluxo) ou para o diagnóstico diferencial com lesões infecciosas ou inflamatórias. Está, no entanto, contraindicada no caso de lesões de grandes dimensões com desvios da linha média, hidrocefalia obstrutiva ou efeito de massa sobre o quarto ventrículo;

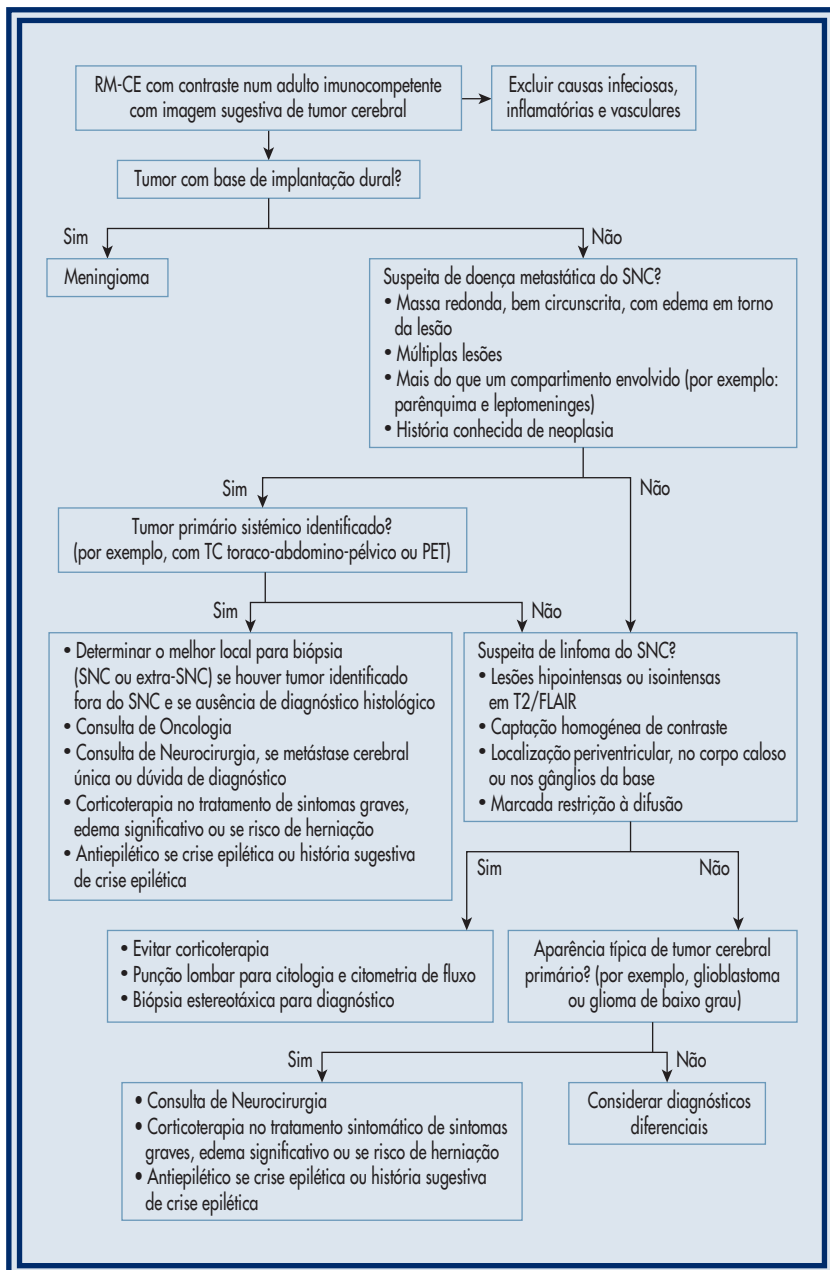


Figura 2. Abordagem de LOE do SNC.

- Na suspeita de lesão metastática, deve ser realizado TC toraco-abdomino-pélvico com contraste e, se inconclusivo, PET de corpo inteiro.

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

Os corticosteróides estão indicados em doentes sintomáticos, para redução do edema cerebral e melhoria da cefaleia e dos défices neurológicos focais. Se sintomas moderados a graves, recomenda-se uma dose de carga de 8 mg de dexametasona endovenosa, seguida de 16 mg/dia oral dividido em duas a quatro doses. A dose deve ser progressivamente reduzida até dose mínima eficaz. A sua utilização deve ser evitada se não foi excluída infecção do SNC ou se suspeita de linfoma primário do SNC (antes da realização de biópsia cerebral), já que os corticosteróides promovem lise dos linfócitos, o que pode dificultar o diagnóstico de linfoma em material de biópsia.

Na suspeita de hipertensão intracraniana por disseminação leptomenígea, deve ser discutida em consulta multidisciplinar a possibilidade de associar radioterapia holocraniana à corticoterapia.

A derivação ventrículo peritoneal (DVP) para drenagem de LCR intraventricular, tem muitas vezes indicação para tratar e melhorar os sintomas de uma hidrocefalia causada por tumores com obstrução da circulação do LCR (em regra, localizados na fossa posterior) ou em doentes com hidrocefalia associada a disseminação leptomenígea. Em situações de hidrocefalia associada a outras etiologias como, por exemplo, meningites, a DVP poderá estar igualmente indicada.

Os antiepiléticos devem ser introduzidos em doentes que se apresentam com crise convulsiva ou com história suspeita de atividade epilética e não devem ser usados profilaticamente a não ser no período perioperatório. Em caso de necessidade, devem ser preferidos antiepiléticos com poucas interações medicamentosas e titulação rápida, como é o caso do levetiracetam ou da lacosamida, ambos com formulação oral e endovenosa. Deve ser ajustada a dose do fármaco à função renal.

Podem ainda ser necessária a utilização de analgésicos para controlo da dor.

TRATAMENTO DIRIGIDO

- Tumor do sistema nervoso central (primário ou secundário) → o tratamento deve ser discutido em reunião multidisciplinar e pode incluir: cirurgia com remoção total da lesão (se possível), radioterapia e quimioterapia, imunoterapia, terapêutica-alvo e terapêutica paliativa. Na decisão terapêutica são considerados: a idade, as comorbilidades e o estado geral do doente, bem como o prognóstico do tumor;
- Doença infecciosa do SNC → antimicrobianos dirigidos (antibioterapia e/ou antifúngico) e drenagem cirúrgica de abscessos (pode contribuir para identificação de agente);
- Doença inflamatória e/ou desmielinizante do SNC → tratamento dirigido com imunomoduladores;
- Doença cerebrovascular → prevenção secundária de lesões isquémicas, abordagem cirúrgica ou por neurorradiologia de intervenção no caso de malformações arteriovenosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>. Acedido em 30 março, 2021.

Compressão medular metastática

MARCO FERNANDES, JOSÉ BRAVO MARQUES

INTRODUÇÃO

A compressão medular metastática de etiologia neoplásica define-se como a compressão do saco dural e do seu conteúdo (medula espinhal ou cauda equina), causada por massa tumoral extra- ou intradural, com lesão neurológica associada. Corresponde a uma emergência oncológica, uma vez que o reconhecimento adequado e tratamento precoce influenciam grandemente o prognóstico dos doentes.

A compressão medular pode ser causada por diversos mecanismos:

- Tumores extradurais extramedulares – forma mais frequente, correspondendo a 80% dos casos;
 - Geralmente causada por metastização óssea para as vértebras, podendo levar a colapso vertebral;
 - Extensão direta através dos *foramina* intervertebrais – menos frequente, correspondendo a 10-15% dos casos, e mais associada a casos de linfoma, neuroblastoma e sarcoma;
- Tumores intradurais extramedulares – podem ocorrer isoladamente ou mais frequentemente no contexto de uma disseminação leptomeníngea do tumor;
- Mais raramente, pode ocorrer metastização parenquimatosa intramedular.

A compressão medular de etiologia neoplásica foi reportada em virtualmente todos os tumores com envolvimento multissistémico. Em idade adulta, os tumores mais frequentemente associados são: mama, pulmão e próstata (15-20% para cada tipo de tumor). O linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo e cancro renal são responsáveis por 5-10% dos casos. Os tumores colorretais, tumores de origem indeterminada (embora *a posteriori* seja reconhecido como tendo muitas vezes origem em tumores do pulmão e tumores primários gastrointestinais) e sarcomas são outros tipos de tumores que frequentemente podem metastizar e causar compressão medular. Em idade pediátrica, os tumores que mais frequentemente causam compressão medular são o sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, linfomas, sarcoma de tecidos moles e sarcoma ósseo. Nesta faixa etária, o mecanismo principal relaciona-se com compressão direta por massas paravertebrais que infiltram o canal vertebral pelos buracos de conjugação, e não com metastização óssea para a coluna vertebral.

O local de compressão mais frequente é a nível torácico (60-80%), seguido de lombossagrado (15-30%) e cervical (< 10%). Até 50% dos doentes tem envolvimento \geq 1 nível na altura do diagnóstico.

Tabela 1. Apresentação clínica

Sinais e sintomas	Frequência	Características
Dor	83-96%	<p>Geralmente, o sintoma inicial pode estar presente durante semanas a meses antes do diagnóstico.</p> <p>Inicialmente, dor axial causada por envolvimento ósseo, que agrava após períodos de decúbito dorsal por distensão dos plexos venosos medulares por aumento da pressão local (o inverso sucede geralmente com dor relacionada com coluna degenerativa); pode ser aliviada com a posição de sentado/ortostatismo.</p> <p>Ao longo do tempo, com invasão das raízes nervosas ou redução dos <i>foramina</i> intravertebrais por colapso vertebral, pode assumir um caráter radiculopático, que quando ocorre na coluna dorsal causa «dores em cinturão» irradiada e unilateral, que agrava com os movimentos ou com a manobra de Valsalva.</p>
Défices motores	61-91%	<p>Segundo sintoma mais frequente, uma vez que a maioria das compressões medulares ocorre a nível anterior por metastização para o corpo vertebral, com conseqüente compromisso da via corticoespinhal.</p> <p>Envolvimento de primeiro neurónio se compressão acima do cone medular, embora na fase aguda de choque medular possa ocorrer hipotonia flácida.</p> <p>Envolvimento da cauda equina, geralmente com fraqueza de segundo neurónio, com distribuição assimétrica.</p>
Défices sensitivos	40-90%	<p>Menos comuns que défices motores.</p> <p>Geralmente parestesia/hipostesia na extremidade distal dos membros inferiores, com progressão proximal.</p> <p>Envolvimento da cauda equina geralmente associada a hipostesia em sela.</p> <p>Nível sensitivo não é um marcador sensível do local de compressão medular, geralmente 1-5 segmentos vertebrais abaixo do local de compressão.</p> <p>Sinal de Lhermitte pode estar presente nas compressões cervicais.</p> <p>Compressão dos cordões posteriores, com compromisso das sensibilidades vibratória e postural, pode originar ataxia da marcha.</p>
Disfunção de esfínteres	40-57%	<p>Geralmente mais tardia e proporcional ao grau de paresia.</p> <p>Associada a prognóstico desfavorável.</p> <p>50% dos doentes necessitam de cateterização urinária permanente aquando do diagnóstico.</p> <p>Disfunção sexual pode ser uma manifestação.</p>

EPIDEMIOLOGIA

A compressão medular de etiologia neoplásica é uma complicação relativamente frequente nos doentes oncológicos, ocorrendo em 5-10% dos casos. A idade mediana do diagnóstico é de 65 anos. A maioria dos casos ocorre em doentes com diagnóstico conhecido de neoplasia, mas em 8-34% dos casos, pode ser a manifestação inicial de doença oncológica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica é variada e encontra-se sumarizada na tabela 1.

DIAGNÓSTICO

A ressonância magnética (RM) é o exame de escolha, com sensibilidade de 93% e especificidade de 97%. É recomendável a sua realização nas primeiras 24 horas se existirem défices neurológicos, privilegiando a avaliação de toda a coluna vertebral, dada a possibilidade de envolvimento de vários níveis vertebrais.

A tomografia computadorizada (TC) pode ser uma opção para os doentes com contraindicação à realização de RM. Pode também ter utilidade no planeamento terapêutico cirúrgico e de radioterapia. A radiografia não tem atualmente valor diagnóstico.

ABORDAGEM INICIAL

A abordagem do doente oncológico com suspeita de compressão medular de etiologia neoplásica deve ser realizada de forma urgente e multidisciplinar, com especial ênfase na primeira fase de Neurologia, Radio-Oncologia, Neurocirurgia/cirurgia da coluna e posteriormente de Fisioterapia, de forma a estabelecer plano terapêutico e cuidados de suporte.

Na abordagem inicial, várias medidas podem ser prontamente instituídas, tais como:

- Estabilização da coluna vertebral:
 - Dado o risco de instabilidade da coluna vertebral por envolvimento ósseo, é recomendável que o doente permaneça em decúbito dorsal, especialmente na presença de dor/défices neurológicos, até resultados do estudo complementar imagiológico.
- Corticosteróides:
 - Iniciar o quanto antes. Ter em conta a existência de reservas na sua utilização, nomeadamente se suspeita de linfoma sem confirmação histológica;
 - Dose de indução e de manutenção não estabelecida – geralmente administrados 16 mg de dexametasona (oral ou endovenosa), seguidos de dose de manutenção de 16 mg/dia, dividida em duas ou três tomas por dia;
 - Em doentes potencialmente candidatos a radioterapia (RT) ou cirurgia, a dose de dexametasona deve ser lentamente reduzida durante cinco a sete dias após tratamento, até parar. Em caso de agravamento clínico, pode ser retomada temporariamente na dose mínima eficaz;
 - Em doentes não candidatos a RT/cirurgia, a dose deve ser também reduzida lentamente; em caso de deterioração clínica, considerar retomar à mínima dose eficaz.
- Bifosfonatos:
 - Em doentes com mieloma múltiplo ou cancro da mama com envolvimento ósseo, úteis na redução da dor e do risco de fratura/colapso vertebral;
 - Em doentes com cancro da próstata, podem ser usados para controlo da dor, se refratária às terapêuticas analgésicas convencionais.
- Cuidados de suporte:
 - Profilaxia de eventos tromboembólicos;
 - Controlo da dor;
 - Avaliação de disfunção de esfíncteres.

TRATAMENTO

O tratamento da compressão medular pode ser curativo em doentes diagnosticados e tratados precocemente ou paliativo nos restantes, e engloba a radioterapia e/ou cirurgia.

- Radioterapia:
 - Tratamento a considerar apenas nos doentes com diagnóstico histológico conhecido e estabilidade da coluna. Ter em consideração que não deve ser realizado sem discussão e avaliação prévia do caso por neurocirurgia.
 - Deve ser iniciada assim que diagnóstico confirmado, idealmente nas primeiras 24 horas em doentes com deambulação autónoma ou sem capacidade de marcha com < 24 h de evolução; em doentes com mau prognóstico, a RT geralmente tem como objetivo o controlo e redução da dor.
 - Eficácia depende de vários fatores, nomeadamente de *performance status* do doente, da extensão da doença, do grau de compressão medular, da estabilidade da coluna vertebral e da radiosensibilidade do tumor – mieloma múltiplo, linfomas, cancro da mama, próstata e tumor de pequenas células do pulmão são geralmente radiosensíveis, enquanto o melanoma e o carcinoma de células renais são tipicamente radorresistentes.
- Cirurgia:
 - A decisão de tratamento cirúrgico para compressão medular deve ser discutida com a equipa neurocirúrgica/cirurgia da coluna.
 - Considerada em doentes com instabilidade da coluna, compressão medular causada por estruturas ósseas, deterioração neurológica rápida do doente antes ou durante RT, tumores radorresistentes, metástases solitárias, bom *performance status* e sobrevida esperada > 3 meses.
 - Em doentes com tetraplegia ou paraplegia > 24 h, a cirurgia deve ser considerada apenas para estabilização da coluna e controlo da dor.
 - Depois da cirurgia, os doentes devem fazer radioterapia do local da compressão medular metastática.
- Quimioterapia:
 - Pode ser uma opção para doentes com tumores quimiossensíveis, como linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, tumores da linha germinativa e neuroblastoma.
 - Pode ser usada como tratamento adjuvante em doentes tratados com RT e/ou cirurgia para cancro da mama, próstata ou mieloma múltiplo.
 - Pode ser considerada nas recidivas de tumores quimiossensíveis já submetidos a RT.

PROGNÓSTICO

A maioria dos doentes com compressão medular metastática tem diagnóstico tardio já com um quadro neurológico estabelecido e, conseqüentemente, prognóstico reservado. O tempo médio de sobrevida é estimado em dois a três meses, maioritariamente atribuível a doença oncológica avançada e morbilidade associada aos défices neurológicos. O preditor mais importante de sobrevida é a capacidade de marcha aquando do diagnóstico, com sobrevida a um ano estimada em 56%, em oposição a 21% para doentes sem capacidade de marcha. O prognóstico é influenciado ainda por diversos fatores, nomeadamente o tipo de tumor primário, extensão da doença, ocorrência de metastização múltipla, rapidez da progressão de défices neurológicos e radiosensibilidade do tumor. A resposta aos tratamentos (RT/cirurgia) também é fortemente influenciada pelos défices neurológicos aquando do diagnóstico, sendo mais favorável nos doentes com capacidade de marcha e sem envolvimento de esfíncteres. A combinação de cirurgia e RT mostrou melhores resultados na capacidade de marcha e sobrevida aos 6 e 12 meses, pelo que deve ser fortemente considerada nos doentes candidatos a

Tabela 2. Critérios de Tokuhashi Revised

Indicador de prognóstico	Pontuação
Karnofsky performance status	
Pobre (10-40%)	0
Moderado (50-70%)	1
Bom (80-100%)	2
Número de metástases ósseas extraespinhais	
≥3	0
1-2	1
0	2
Número de metástases vertebrais	
≥3	0
1-2	1
0	2
Metástases de órgãos viscerais	
Não-removíveis	0
Removíveis	1
Sem metástases	2
Tumor primário	
Pulmão, osteossarcoma, estômago, bexiga, esôfago, pâncreas	0
Fígado, vesícula biliar, indeterminado	1
Outros	2
Rim, útero	3
Reto	4
Tiróide, mama, próstata, carcinóide	5
Grau de paresia	
Completa	0
Incompleta	1
Sem paresia	2
Sobrevida estimada	Total
0 meses	0-8
0-12 meses	9-11
>12 meses	12-15

terapêutica combinada. A sobrevida pode ser estimada em < 6 meses, 6-12 meses e > 12 meses através dos critérios de *Tokuhashi Revised*, que reúne os diferentes fatores associados ao prognóstico mencionados (Tabela 2).

CONCLUSÕES

A compressão medular metastática é uma emergência oncológica que requer abordagem multidisciplinar. Os défices neurológicos aquando do diagnóstico, nomeadamente a capacidade de marcha autónoma, são os principais preditores de resposta terapêutica e de sobrevida. Neste sentido, o reconhecimento de sintomas e o diagnóstico precoce são essenciais para instituição de terapêutica e prevenção de lesão neurológica irreversível.

BIBLIOGRAFIA

1. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *The Lancet Oncology*. 2005;6(1):15-24.
2. Wu J, Ranjan S. Neoplastic myelopathies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2018;24(2):474-96.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. Full guideline 2008. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg75/evidence/full-guideline-242052589.
4. Al-Qurainy R, Collis E. Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management. *BMJ*. 2016;353.
5. Fridley JS, Syed S, Niu T, Leary OP, Gokaslan, ZL. Presentation of spinal cord and column tumors. *Neuro-Oncology Practice*. 2020;7(1):18-24.
6. Rajer M, Kovač V. Malignant spinal cord compression. *Radiology and Oncology*. 2008;42(1):23-31.
7. Macdonald AG, Lynch D, Garbett I, Nazeer N. Malignant spinal cord compression. *JR Coll Physicians Edinb*. 2019;49(2):151-6.
8. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, et al. Metastatic spinal cord compression: unraveling the diagnostic and therapeutic challenges. *Anticancer research*. 2018;38(9):4987-97.
9. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990;15(11):1110-13.

Complicações neurológicas dos tratamentos oncológicos em contexto de urgência

DANIELA GARCEZ, JOSÉ BRAVO MARQUES

As complicações neurológicas em contexto de urgência, resultantes dos tratamentos oncológicos, podem ser concomitantes à realização dos tratamentos (por exemplo, quimioterapia [QT]) ou ocorrer meses ou até anos após a suspensão dos mesmos (por exemplo, inibidores de *checkpoint*).

Este artigo revê as complicações neurológicas de alguns tratamentos oncológicos que habitualmente surgem em contexto de urgência, nomeadamente aquelas associadas à QT e aos inibidores do *checkpoint*, modalidades terapêuticas utilizadas, por vezes, em concomitância ou de forma sequencial e também às complicações da radioterapia. Outras modalidades de tratamento como hormonoterapia, terapêuticas alvo e *CART-cells* podem também acompanhar-se de complicações neurológicas agudas, mas por serem avaliadas e familiares a médicos de várias especialidades, ou muito raras, não são aqui discutidas.

QUIMIOTERAPIA

Encefalopatia aguda

Os sintomas podem iniciar-se nas primeiras horas ou poucos dias após a administração do agente de QT, sendo que a maioria dos doentes recupera após a descontinuação do fármaco e tratamento de suporte.

Vários agentes de QT têm sido associados a encefalopatia aguda (Tabela 1), entre eles: agentes alquilantes, antimetabólicos e anti-hormonais, alcalóides da vinca, agentes inibidores da topoisomerase, intercalantes de DNA, antiangiogénicos e imunomoduladores.

Alguns dos mecanismos propostos na encefalopatia associada à QT são a disrupção da barreira hematoencefálica (BHE), toxicidade direta sobre as células neuronais e da glia, formação de metabólitos tóxicos e depleção de folatos. O risco de encefalopatia pode aumentar com vários fatores como a forma de administração da QT (por exemplo, intratecal), dose do fármaco administrada e maior ou menor capacidade de penetração na BHE, realização concomitante ou prévia de radioterapia craniana, idade avançada e também pela presença de comorbilidades neurológicas e sistémicas.

Um tipo particular de encefalopatia aguda induzido pela QT é a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), uma vasculopatia caracterizada por alterações agudas a subagudas do estado mental, cefaleias, crises epiléticas e alterações visuais. Habitualmente associada à HTA e eclâmpsia, pode ser precipitada por vários fármacos

Tabela 1. Alguns fármacos associados a encefalopatia aguda

Asparaginase	Etoposido	Paclitaxel
Citarabina	Fludarabina	Procarbazina
Ciclofosfamida	Gemcitabina	Tamoxifeno
Cisplatino	Hidroxiureia	Talidomina
Dacarbazina	Ifosfamida	Tiotepa
Docetaxel	Imatinib	Alcalóides da Vinca (exemplo, vincristina)
Doxorubicina	Metotrexato	

Tabela 2. Alguns agentes associados ao PRES

Bevacizumab	Citarabina	Metotrexato
Capecitabina	Fator estimulante de colônias de granulócitos	Sorafenib
Cisplatino	5-Fluorouracil	Sunitinib
Ciclofosfamida	Gemcitabina	Tacrolimus
Ciclosporina	Ifosfamida	Alcalóides da Vinca (exemplo, vincristina)

de QT, agentes biológicos e imunomoduladores (Tabela 2), como consequência de disfunção endotelial e disrupção da BHE.

Ao contrário da encefalopatia associada à QT, em que a RM-CE, na maior parte das vezes, não releva alterações significativas, na PRES, as alterações habitualmente contemplam hiperintensidades T2/FLAIR de predomínio subcortical, de topografia parieto-occipital e cerebelosa bilateral, que acabam por melhorar após descontinuação do fármaco e tratamento de suporte (Tabela 3).

Estão também descritas formas de leucoencefalopatia associadas à QT de instalação gradual e duração crônica, por vezes progressivas e com compromisso cognitivo (exemplo: «chemobrain»), mas fogem do âmbito deste livro.

Complicações vasculares

Podem estar associadas à QT outras complicações vasculares cerebrais causadas mecanismos fisiopatológicos diferentes da PRES (já mencionada) (Tabela 4).

Todas as antraciclinas (exemplo: doxorubicina, mitoxantrona) podem provocar arritmias e cardiomiopatias e, subsequentemente, AVC isquêmicos; a L-asparaginase é uma causa conhecida de trombose venosa cerebral, complicação vascular comum em crianças com leucemia tratadas com este fármaco e causada pela depleção de vários fatores de coagulação (fibrinogénio, antitrombina III, prot. C e S, fatores IX e X e enzimas fibrinolíticas); o bevacizumab (anticorpo monoclonal contra rVEGFR e largamente utilizado em Oncologia) pode aumentar o risco, tanto de complicações isquémicas (arteriais e venosas) como de hemorrágicas.

Tabela 3. Abordagem do doente com encefalopatia sob tratamento com QT

Encefalopatia em doente sob quimioterapia	
Avaliação clínica	Rever fármacos administrados em concomitância que poderão contribuir para a alteração do estado mental Exclusão de causas infecciosas ou de outras causas metabólicas
Avaliação laboratorial	Estudo analítico com ionograma completo, tiamina (hiperemese frequente nos doentes sob QT), amónia (mesmo na ausência de lesões hepáticas e, sobretudo, nos casos de QT com 5-FU). Ponderar painel de ac. antineuronais RM-CE para exclusão de lesões estruturais EEG para despiste de crises subclínicas ou estado de mal epiléptico Ponderar PL com citoquímico, citologia (citometria de fluxo nos tumores hematológicos), culturas e painel de ac. antineuronais
Tratamento	Ponderar internamento (julgamento clínico) Maioria recupera com suspensão da QT e tratamento de suporte (fluidoterapia +/- antiépiléticos)

Tabela 4. Alguns fármacos associados a complicações vasculares

Aflibercept	BCNU	Bevacizumab
Cisplatina	Inibidores da tirosina quinase (regorafenib, sorafenib, sunitinib)	Doxorubicina
L-asparaginase	Metotrexato	

Tabela 5. Alguns agentes de quimioterapia associados a disfunção cerebelosa

Ciclosporina	5-Fluorouracilo	Vincristina
Citarabina	Procarbazina	

Toxicidade cerebelosa

Alguns agentes de QT e, mais frequentemente, a citarabina em dose alta (10-20% dos doentes tratados) podem causar uma síndrome cerebelosa (Tabela 5). Para além de sinais cerebelosos, podem fazer parte do quadro clínico náuseas e encefalopatia. Apesar da maioria dos doentes recuperar após descontinuação do fármaco, 20-30% podem desenvolver sequelas permanentes.

A RM-CE pode ser normal, mas alguns meses depois pode surgir atrofia cerebelosa. A abordagem é semelhante à dos doentes com encefalopatia quimioinduzida (Tabela 3).

Meningite asséptica e infecciosa

É mais frequentemente observada em doentes sob tratamento com QT intratecal, por exemplo: metotrexato e citarabina. Está descrita em 10-60% dos doentes submetidos a administração intratecal de metotrexato e é uma complicação inflamatória nas meninges, habitualmente idiossincrática, causada pelo fármaco. A administração intratecal de QT pode também complicar-se com uma meningite infecciosa, em particular com a administração via reservatório de Ommaya. Nos casos não infecciosos, o LCR revela habitualmente pleocitose ligeira e proteinorraquia, melhorando os sintomas em poucos dias, podendo ser administrada terapêutica com corticosteróides para acelerar o processo de recuperação.

Crises neurodislélicas e distonia

Apesar de alguns fármacos de QT estarem associados a reações distônicas agudas (por exemplo: 5-FU), as reações extrapiramidais são, habitualmente, consequência de pré-medicação com fármacos antieméticos que atravessam a BHE (por exemplo: metoclopramida) e que, frequentemente, integram muitos dos protocolos de QT. O tratamento consiste na administração de biperideno 2,5-5 mg IV ou IM em dose única, podendo repetir após 30 minutos.

INIBIDORES DOS CHECKPOINTS IMUNITÁRIOS

Os inibidores dos *checkpoints* imunitários (ICI) são anticorpos monoclonais que têm como alvos principais o antígeno 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), a proteína 1 de morte celular programada (PD-1) ou o seu ligante (PD-L1) e aumentam a probabilidade de reações autoimunes, mediadas pela ativação das células T CD4+/CD8+ citotóxicas. Podem envolver qualquer órgão do corpo, sendo a toxicidade cutânea, gastrointestinal, hepática e endocrinológica as mais frequentes.

As complicações neurológicas da terapêutica com ICI são um evento de toxicidade autoimune pouco frequente, com uma incidência global entre 2 a 4%, podendo ser fatais se não tratadas. As complicações no sistema nervoso periférico, placa motora e músculo são mais comuns do que as complicações no SNC e podem ocorrer apresentações multifocais (síndromes de sobreposição). O neurologista deverá ser contactado pelos médicos da urgência, sempre que possível, para avaliar todos os doentes com sintomas neurológicos induzidos pelos ICI. Seguem-se as recomendações (adaptadas) da ASCO para cada síndrome neurológica imunomediada decorrente do uso de ICI:

Miosite	
Avaliação laboratorial	Hemograma e bioquímica, incluindo AST, ALT, LDH (hepatite concomitante pode ocorrer), CK, aldolase e troponina (miocardite concomitante pode ocorrer) e urina. ECG e ecocardiograma ou RM cardíaca. Considerar anticorpos para miastenia gravis se clínica sugestiva (concomitância com miosite relativamente frequente). Considerar EMG ou biópsia, se diagnóstico incerto ou suspeita de síndrome de sobreposição duplo ou triplo (+/- miocardite +/- miastenia gravis). Considerar painel de anticorpos para miosite, sobretudo se sintomas pré-existentes ao início dos ICI.
Grau	Abordagem
G1 ¹ : fraqueza ligeira +/- dor	Manter ICI. Se CK e/ou aldolase ↑ + fraqueza muscular, ponderar corticóide oral, iniciando prednisona 0,5 mg/kg/dia. Se mialgia usar paracetamol ou AINE. Considerar manter estatinas.
G2: fraqueza moderada +/- dor; limitação das atividades instrumentais	Suspender ICI temporariamente, enquanto sintomático (ou permanentemente se envolvimento extenso). AINE conforme necessário. Se CK ↑ (x3 LSN ou mais), iniciar prednisona ou equivalente a 0,5-1 mg/kg/d.
G3-4: fraqueza grave +/- dor; limitação das AVD	Suspender permanentemente ICI. Hospitalizar doentes com fraqueza grave, dispneia, disfagia ou rabdomiólise. Iniciar prednisona 1 mg/kg/d ou equivalente; nos casos mais graves 1-2 mg/kg de metilprednisolona IV (ou dose mais alta) ou considerar plasmafereese. Considerar IgIV, sendo que o início de ação é mais lento. Considerar outra terapia imunossupressora, incluindo biológicos (por exemplo, rituximab), TNFa ou antagonistas de IL-6 se os sintomas piorarem ou não houver melhoria após duas semanas.

Miastenia gravis	
Avaliação laboratorial	Testar ac. anti-AChR. Se negativos considerar anti-MuSK e LPR4 (negatividade não exclui síndrome). Avaliar função respiratória (pressão inspiratória máxima, capacidade vital). CK, aldolase, VS, e PCR para possível miosite concomitante, troponina, ECG e eventual ecocardiograma/RM cardíaca para despistar miocardite concomitante. Eletromiograma. Despiste de tumor do timo.
Grau	Abordagem
Qualquer grau (não existe G1)	Suspender medicação com risco de agravamento da MG (por exemplo: beta-bloqueantes, magnésico IV, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos). Considerar internamento em qualquer grau (potencial de progressão).
G2: alguns sintomas a interferir nas AVD. MGFA I (sintomas e sinais oculares apenas) e MGFA II (fraqueza generalizada ligeira).	Suspender ICI (podendo retomar posteriormente pesando risco/benefício). Considerar hospitalizar por potencial de deterioração clínica rápida. Iniciar piridostigmina 30 mg PO 3x/dia e ↑ até max. 120 mg PO 4x/dia. Administrar corticóides (prednisolona 0,5 mg/kg/dia PO). Desmame de acordo com clínica.
G3-4: apoio nas AVD e limitação da marcha, qualquer grau de disfagia, paresia facial, dispneia, evolução rápida ou MGFA III-IV (fraqueza generalizada moderada a grave, crise miastênica)	Recomendações G2 e adicionalmente: Suspensão permanente dos ICI. Internar doente (considerar UCI). Continuar corticóides durante 3-4 semanas; depois desmame consoante sintomas. Iniciar IgIV 2 g/kg IV durante 5 dias (0,4 G/kg/d) ou plasmaterese x5 dias. Considerar adicionar rituximab se sintomas refratários. Avaliação da função respiratória frequente. Avaliação neurológica diária

Síndrome de Guillain-Barré	
Avaliação laboratorial	RM coluna s/c contraste (excluir compressão medular e despistar sinais de captação leptomeningea ou polirradiculopatia). Punção lombar: citoquímico, citologia, citometria de fluxo (neoplasias hematológicas), culturas. Nota: nos casos de SGB relacionado com ICI, o LCR apresenta habitualmente ↑proteínas e ↑células. Considerar painel antineuronais (exemplo: ANNA-1) e antigangliosídeos (exemplo: anti-GQ1b para variante de Miller Fisher). Eletromiografia. Avaliação da função respiratória (pressão inspiratória máxima e capacidade vital). Avaliação neurológica frequente.
Grau	Abordagem
Todos os graus (não existe G1)	Todos os graus requerem investigação e tratamento devido ao potencial de agravamento até disfunção respiratória.
G2: alguma interferência nas AVD, sintomas incomodativos para o doente	Suspender ICI (podendo retomar posteriormente consoante risco/benefício). Internar doente em unidade diferenciada com capacidade de transferência rápida para UCI. Iniciar IgIV (0,4 g/kg/dia durante 5 dias) ou plasmaterese. Nota: plasmaterese imediatamente após IgIV remove imunoglobulinas. Corticosteróides não são recomendados no SGB clássico, MAS nas formas relacionadas aos ICI é razoável a sua administração em concomitância (metilprednisolona 2-4 mg/kg/dia ou pulso 1 g/dia durante 5 dias), seguido de desmame lento. Avaliação neurológica e monitorização da função respiratória frequentes. Avaliar disfunção autonómica concomitante.
G3-4: apoio nas AVD e limitação da marcha, qualquer grau de disfagia, paresia facial, dispneia ou evolução rápida	Tratamento não opióide da dor neuropática (por exemplo: pregabalina, gabapentina ou duloxetine) e da obstipação.

Neuropatia periférica

Avaliação laboratorial	Excluir causas de neuropatia reversível: HbA1c, vitamina B12, TSH, vitamina B6, folatos, eletroforese e imunofixação, CK. Considerar adicionalmente: ANA, VS, PCR, ANCA, anti-SSA/SSB, RNP, anti-dsDNA, gangliosídeos, anti-MAG, anti-Hu, tiamina, Lyme, hepatite B ou C e VIH. Considerar RM coluna c/s contraste. RM-CE se envolvimento craniano, RM plexo se suspeita de plexopatia. Considerar PL: citoquímico, citologia (citometria de fluxo nas neoplasias hematológicas) e culturas. Considerar electromiografia. Se G3-4: ver algoritmo do SGB
Grau	Abordagem
G1: sem interferência nas AVD e sintomas não incomodativos para o doente. Nota: qualquer envolvimento craniano considerar G2	Considerar suspender ICI e monitorizar sintomas durante uma semana. A manter ICI, vigilância apertada.
G2: alguma interferência nas AVD, sintomas incomodativos para o doente (por exemplo: dor sem fraqueza ou limitação da marcha)	Suspender ICI (podendo retomar posteriormente consoante risco/benefício). Vigilância ou iniciar prednisolona 0,5-1 mg/kg/dia. Tratamento dor neuropática (por exemplo: pregabalina, gabapentina ou duloxetine)
G3-4: apoio nas AVD e limitação da marcha ou problemas respiratórios (por exemplo, fraqueza MI, pé pendente, alterações sensitivas rapidamente ascendente). Considerar SGB (ver algoritmo).	Suspensão permanente de ICI. Internar doente. Iniciar metilprednisolona 2-4 mg/kg/dia IV e proceder de acordo com algoritmo para SGB.

Neuropatia autonómica

Avaliação laboratorial	Despiste de outras causas de disautonomia: diabetes, insuficiência adrenal, VIH, paraproteinemia, amiloidose, botulismo; considerar outras causas de doenças crónicas como parkinsonismo. Sinais vitais (sentado e em ortostatismo). Eletromiografia. Considerar anticorpos paraneoplásicos (por exemplo, ↑3-AChR, anti-Hu, VGCC-tipo-N) e screening de doenças autoimunes.
Grau	Abordagem
G1 (ligeiro): sem incapacidade funcional e sintomas não preocupantes para o doente	Ponderar suspender ICI e vigiar sintomas durante 1 semana. Se manter ICI, vigilância apertada.
G2 (moderado): alguma interferência nas AVD, sintomas incomodativos para o doente.	Suspender ICI. Vigilância ou iniciar prednisolona 0,5-1 mg/kg/dia.
G3-4 (severo): limitação das AVD e apoio na marcha.	Suspensão permanente do ICI. Internar doente. Iniciar metilprednisolona 1 g/dia durante três dias, seguido de desmame oral.

Meningite asséptica

Avaliação laboratorial RM-CE + RM sela turca c/s contraste. Cortisol da manhã e ACTH para despistar insuficiência adrenal. Considerar fortemente PL com medição da pressão de abertura, citoquímico, citologia, culturas, PCR para vírus herpes *simplex* e outros vírus consoante suspeita. LCR pode relevar ↑ leucócitos (linfócitos, neutrófilos ou histiócitos reativos).

Grau	Abordagem
G1 (ligeiro): sem incapacidade funcional e sintomas não preocupantes para o doente. Nota: qualquer envolvimento craniano considerar G2	Suspender ICI (podendo retomar posteriormente pesando risco/benefício) Considerar antiviral (aciclovir IV) e ATB empírico, até resultado de LCR. Após excluída infeção considerar prednisona PO 0,5-1 mg/kg/dia ou metil IV 1 mg/kg/dia se sintomas moderados a severos. Desmame após 2-4 semanas; monitorizar recorrência. Hospitalização nos G3-4.
G2: G2 (moderado): alguma interferência nas AVD, sintomas incomodativos para o doente (por exemplo: dor sem fraqueza ou limitação da marcha)	
G3-4 (severo): limitação nas AVD e apoio na marcha.	

Encefalite

Avaliação laboratorial RM-CE c/s contraste (hipersinal em T2/FLAIR; pode ser normal). PL com medição da pressão de abertura, citoquímico, citologia, culturas, PCR herpes *simplex* ou outros, BOC, painel anticorpos para encefalite idiopática e paraneoplásica. LCR pode revelar ↑ leucócitos com predomínio de linfócitos e/ou ↑ proteínas. Análises: VS, PCR, ANCA (se suspeita de vasculite), função tiroídea, cortisol da manhã e ACTH, GQ1b, anticorpos doença celíaca, painel de anticorpos de encefalite idiopática e paraneoplásica
Excluir anemia/trombocitopenia concomitante. EEG.

Grau	Abordagem
G1 (ligeiro): sem incapacidade funcional e sintomas não preocupantes para o doente. Nota: qualquer envolvimento craniano considerar G2.	Suspender ICI (podendo retomar posteriormente pesando risco/benefício). Considerar antiviral (aciclovir IV) até resultado de PCR para herpes negativo no líquor. Após excluída infeção considerar metilprednisona 1-2 mg/kg/dia. Se sintomas severos, em progressão ou BOC+, considerar pulso de corticoides (metil IV 1 g/dia durante 3-5 dias) + IGIV 2 g/kg durante 5 dias (0,4 g/kg/dia) ou plasmafereze. Desmame durante 4-6 semanas. Se anticorpo identificado ou sintomas refratários considerar rituximab. Hospitalização nos G3-4.
G2: G2 (moderado): alguma interferência nas AVD, sintomas incomodativos para o doente (por exemplo: dor sem fraqueza ou limitação da marcha).	
G3-4 (severo): limitação nas AVD e apoio na marcha.	

Doenças desmielinizantes

Avaliação laboratorial Avaliação OFT ou neuro-OFT se envolvimento ocular. RM-CE e/ou órbita e/ou medular com contraste. PL com citoquímico, citologia, BOC, painel de anticorpos para encefalites idiopáticas e paraneoplásicas, PCR vírus (incluindo VJC). Análises: B12, VIH, RPR, ANA, Ro/La, TSH, aquaporina-4 IgG, painel ac paraneoplásico (anti-HU, anti-CRMP5/CV2) e de encefalites idiopáticas, função tiroidea, cortisol manhã e ACTH. Avaliar obstrução e retenção urinária. EEG. Em casos excepcionais considerar biópsia

Grau	Abordagem
G1: assintomático ou sintomas ligeiros; vigilância.	Intervenção não indicada. Continuar imunoterapia exceto se agravamento dos sintomas ou ausência de melhoria.
G2: sintomas moderados; limitação mínima nas AVD.	Parar ICI. Iniciar prednisolona 1 mg/kg/dia; desmame durante um mês. Excluir infecção.
G3: severo ou sintomas importantes mas não-potencialmente fatais; limitação nas AVD.	Suspender definitivamente ICI. Tratamento não opióide da dor neuropática (por exemplo: pregabalina, gabapentina ou duloxetine). Internar doente e iniciar pulso de metilprednisolona 1 g/dia e considerar IgIV ou plasmaférese se agravamento ou ausência de melhoria ao terceiro dia.

1. Graus de acordo com National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0. NIH Publication, Bethesda, MD, 2018.

COMPLICAÇÕES DA RADIOTERAPIA

A radioterapia é uma das modalidades terapêuticas mais usadas no tratamento dos doentes oncológicos. As complicações neurológicas podem ser de aparecimento precoce ou tardio e envolvem as estruturas do sistema nervoso central ou periférico que se encontram no campo da radioterapia (contemplando, por vezes, áreas de tratamento não intencionais; por exemplo: alterações do plexo braquial após realização de radioterapia a tumores da mama ou do pulmão homolateral).

As alterações neurológicas da radioterapia que levam os doentes a recorrer a uma urgência são, sobretudo, as consequentes à radioterapia cerebral, como encefalopatia aguda e cefaleias, ou agravamento de sintoma focal pré-existente, como consequência do ↑ do edema cerebral resultante da radioterapia (efeito agudo). O tratamento baseia-se na corticoterapia e tem geralmente bom prognóstico.

Podem também aparecer até três meses depois da conclusão da radioterapia a tumores do sistema nervoso central, lesões captantes de contraste em RM, catalogadas de pseudoprogessão. São devidas a processo inflamatório no local irradiado e a aumento da permeabilidade da BHE, melhorando espontaneamente ou com corticoterapia. São difíceis de distinguir, quer pelos sintomas, quer imagiologicamente, de recidiva tumoral, distinguindo-se desta última pelo seu carácter reversível.

As complicações tardias da radioterapia podem aparecer mais do que seis meses depois da conclusão da mesma, têm uma fisiopatologia complexa com alterações vasculares focais (doenças cerebrovasculares), desmielinização (leucoencefalopatia rádica) ou perda neuronal (degenerescência walleriana); têm habitualmente uma instalação gradual, mas frequentemente não têm a reversibilidade característica das lesões de pseudoprogessão.

BIBLIOGRAFIA

1. Dietrich J. Neurotoxicity of Cancer Therapies. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2020;26(6):1646-72. doi: 10.1212/CON.0000000000000943. PMID: 33273176.
2. Vargo CA, Ray LA, Newton HB. Neurological Complications of Chemotherapy. In: Schiff, D., Arrillaga, I., Wen, P. (eds) *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57901-6_15
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442540; PMCID: PMC6481621.

Traumatismo cranioencefálico

ANDRÉ RÊGO, MÁRIO RUI SILVA

DEFINIÇÃO

Define-se como lesão provocada por qualquer força mecânica no crânio¹.

EPIDEMIOLOGIA

Os traumatismos cranianos ligeiros são bastante mais comuns do que os graves. Complicações intracranianas em traumatismos cranianos ligeiros são raras, mas podem existir lesões em até cerca de 10% dos doentes¹⁻⁴.

FISIOPATOLOGIA

As repercussões num traumatismo craniano podem ser divididas em:

- Primárias
 - Zona de impacto (fraturas ósseas, contusões hemorrágicas na zona de impacto, tipicamente frontal ou temporal e/ou locais de contragolpe, assim como lesões vasculares extraparenquimatosas) e zonas submetidas a forças rotacionais (lesão axonal difusa, hemorragias petequiais, hemorragias profundas e edema cerebral)²;
 - Fraturas ósseas – forte associação a hematoma epidural (HED);

Lineares	Envolvimento transverso, tipicamente por forças contusas. As fraturas da base podem ser associadas a lesões de nervo craniano (NC) (VII – temporal; VI – clivus) e com potencial para fistulas de líquido cefalorraquidiano (LCR). As fraturas occipitais são geralmente mais indicativas de gravidade intracraniana (menos mecanismo de defesa do doente e menos proteção dos seios perínasais) ²
Com afundamento	Associação a casos mais graves, mecanismo semelhante às lineares

- Podem formar-se lesões pseudoaneurismáticas com hemorragia subaracnoideia (HSA) agudas ou tardias (recomendada angiografia em lesões penetrantes na fase aguda e após meses)⁵;
- Secundárias – dependendo do mecanismo de impacto, podem existir fatores que agravam o quadro neurológico (hipotensão, hipoventilação, perdas hemáticas, hipertermia, focos infecciosos, etc.)².

Existem quatro tipos de lesões cerebrais²:

- Lesão axonal difusa;

- Lesões vasculares (por exemplo, hematoma subdural [HSD]);
- Contusão;
- Degeneração em regiões vulneráveis (por exemplo, hipocampo).

O mecanismo de lesão pode ser dividido em¹⁻²:

- Contuso: lesão mais típica, podendo-se dever a traumatismo direto ou mecanismo de desaceleração. As lesões vasculares ocorrem em < 1%;
- Penetrante: tipicamente com mais lesões vasculares associadas ~25%;
- Explosivo: típico das lesões em contexto militar.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A *Glasgow Coma Scale* (GCS) estratifica gravidade clínica com bom poder discriminatório para lesões cirúrgicas¹⁻²:

- Ligeira (ou concussão): equiva a traumatismo com neuroimagem por TC inocente;
- Moderada: GCS entre 9-13;
- Grave: GCS ≤ 8.

	Sintomas	Sinais
Concussão	Cefaleia migranosa, fadiga, sintomas de mal-estar inespecífico, alterações do sono, personalidade/comportamento	Alterações cognitivas (atenção, memória, confusão), nistagmo, intrusões sacádicas na prova de perseguição, alterações da marcha, disartria, ataxia
Traumatismo cranioencefálico (TCE) moderado a grave	Os sintomas podem ser semelhantes à concussão	Sinais focais semelhantes à concussão e outros sinais de gravidade como assimetria pupilar, posturas, alteração do estado de consciência. Sinais de fratura: da base (olhos de guaxinim, sinal de Battle, rino/otorreia, hemotímpano); maciço facial (dor à palpação)
Lesão axonal difusa	Progressão clínica rápida	Pode culminar num estado vegetativo

DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica encontra-se resumida na seguinte tabela^{1-3, 6-10}.

Medidas gerais	<p>Abordagem ABC</p> <p>Avaliação neurológica centrada no GCS, TC-CE emergente na alta suspeita de HED ou HSD agudos (alteração do estado de consciência, assimetria pupilar, posturas) e urgente conforme CCTHR (100% sensibilidade para lesões neurocirúrgicas e > 80% para lesões neurológicas) ou presença de coagulopatia/anticoagulação</p> <p>Estender avaliação imagiológica a TC cervical se o doente não preencher os critérios NEXUS</p> <p>Decidir intervenção neurocirúrgica ou conservadora (é comum reavaliar imagiológicamente até 24 horas, mas nos TCE ligeiros tal poderá ser obviado – exceto se HED)</p> <p>Apurar mecanismo da queda, perda de consciência, presença de amnésia, sinais e sintomas imediatos, sintomas atuais e evolução clínica</p>
Avaliação imagiológica	<p>TC simples</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade > 60 anos - Mecanismos de alto risco - Vômitos

Avaliação imagiológica	<ul style="list-style-type: none"> - Agravamento do estado de consciência (incluindo intoxicações) - Fratura de crânio não-linear - Sinais focais ou amnésia retrógrada persistente - Convulsões - Coagulopatia Angio-TC - HSA em localização atípica (traumáticas geralmente na alta convexidade) ou com mecanismo de queda não bem esclarecido
---------------------------	---

TRATAMENTO

A terapêutica encontra-se resumida nas seguintes tabelas^{1-3, 6-10}.

Medidas gerais	Evitar depressores do SNC nas primeiras seis horas (opióides, benzodiazepinas, etc.) e analgesia preferencial com paracetamol (não aumenta risco hemorrágico). A descontinuação dos antitrombóticos é comum, com a reintrodução precoce de anticoagulação associada a agravamento hemorrágico, pelo que esta deve ser ponderada de forma personalizada
Fraturas	Isoladas lineares – geralmente inocentes, mas possível associação a HED, TVC ou diástase da sutura. Com afundamento – tratamento conservador se ausência de pneumocéfalos, sinais neurológicos, hematoma pequeno, < 1 cm, ausência de envolvimento sinusal frontal, deformidade cosmética ou contaminação. Devem ser administrados antibióticos profiláticos
Concussão	Existem <i>guidelines</i> da AAN (opinião de perito) para o regresso ao desporto nos atletas com concussão, dependendo da gravidade da mesma, pelo facto de existir uma maior propensão a lesões intracranianas após um primeiro TCE. As medidas podem variar entre regressar em uma semana após resolução de sintomas até um mês com progressiva adaptação dos treinos
Contusão	Pode haver progressão em 25% nas primeiras 24 horas, mas rara necessidade de neurocirurgia
Hemorragia subaracnoideia	Hemorragia superficial sem atingimento das cisternas basais (ao contrário da aneurismática). Sangue na vala silvica requer imagem vascular. O vasospasmo é subestimado com o pico ao terceiro dia (sobretudo jovens e GCS < 8)
Hematoma subdural	Agudo (até 14 dias) de maiores dimensões (> 10 mm ou > 5 mm de desvio) ou se GCS < 8 com sinais de progressão, alterações pupilares ou sinais de HIC deve ser sempre evacuado. GCS < 8 devem ser monitorizados com PIC
Hematoma epidural	Neurocirurgia: lesões de maior volume ou com GCS < 8. Monitorização: lesões de mais pequeno volume
Lesão axonal difusa	RM é mais sensível na deteção, sobretudo através de DTI (lesões corticomedulares frontais e temporais, cápsula interna, s. cinzenta profunda, mesencéfalo e corpo caloso)
TCE grave não neurocirúrgico (<i>guidelines</i> BTF)	Estabilização hemodinâmica, manter PAS > 100 mmHg, preferencialmente com soros hipertónicos (vantagens hemodinâmicas sobre manitol) Monitorização multimodal Doentes com GCS > 13 devem repetir TC em 12 horas, os restantes devem ser vigiados preferencialmente em unidade de intensivos Doentes com GCS < 8 são colocados em terapia baseada na monitorização PIC, preferencialmente através de DVE

(Continua)

TCE grave não neurocirúrgico (guidelines BTF)	<p>Outros fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manter plaquetas > 50.000/mm³ se necessidade de intervenção neurocirúrgica emergente. Controlar outros parâmetros analíticos da coagulação - Antiepiléticos podem estar indicados para prevenir crises precoces até sete dias após (sobretudo lesões penetrantes e fratura com afundamento e suspeita de lesão dural) - Cirurgia descompressiva permanece controversa - Hipotermia e barbitúricos em alta dose – reservada a casos com HIC refratária a medidas médicas e cirúrgicas
Em estudo	Topiramato com potencial de diminuição de risco de epilepsia; substâncias tróficas como IGF-1 têm demonstrado efeitos benéficos neurocognitivos; transplantação de tecido cortical fetal para a loca da lesão tem demonstrado melhorias neurocognitivas por potencial liberação de fatores neurotróficos

PROGNÓSTICO

Um terço dos doentes tem desfecho fatal e 25% vive com sequelas. A idade é um fator de mau prognóstico independente. Existem vários para além da magnitude das próprias lesões^{1,2,9}:

Concussão	Défices vestibulares associados a recuperação mais prolongada
Fraturas com afundamento	Maior incidência de lesões intracranianas e défices neurológicos
HSD	Apresentação em coma com mortalidade >50%
Lesão axonal difusa	Duração do coma relaciona-se com gravidade da lesão
Edema maligno	Maior desvio da linha média do que esperado por lesão focal, obliteração das cisternas basais e sulcos e desdiferenciação corticossubcortical.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg M. Handbook of Neurosurgery, 9th edition, Thieme, 2019.
2. Jankovic J, Mazziota J, Pomeroy S, Newman N. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8th edition, Elsevier, 2021.
3. Maas AIR, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol. 2008;7:728-41.
4. Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths 2002–2006. Atlanta (GA): US Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. 2010:1-71.
5. Trevou M, Dellen J. Penetrating Stab Wounds to the Brain: The Timing of Angiography in Patients Presenting with the Weapon Already Removed, Neurosurgery. 199;31(5):905-12.
6. Bullock M, Chesnut R, Gajar J, Gordon D, Hartl R, Newell D, et al. Surgical management of traumatic parenchymal lesions. Neurosurgery. 2006;58(3 Suppl):S25-46.
7. Carney N, Totten A, O'Reilly C, Ullman J, Hawryluk G, Bell M, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. 2017;80(1):6-15.
8. Stiell I, Wells G, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Maio V, et al. The Canadian C-spine rule for radiography in alert and stable trauma patients. JAMA. 2001;286(15):1841-8.
9. Ivascu F, Howells G, Junn F, Blair H, Bendick P, Janczyk R. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. J Trauma. 2008;65(4):785-8.
10. Lemmens R, Steinberg G. Stem cell therapy for acute cerebral injury: what do we know and what will the future bring? Curr Opin Neurol. 2013;26(6):617-252013.

Traumatismo vertebromedular

ANDRÉ RÊGO, MÁRIO RUI SILVA

DEFINIÇÃO

Define-se como lesão provocada por qualquer força mecânica exercida sobre a coluna vertebral ou, mais particularmente, sobre a medula espinhal¹.

EPIDEMIOLOGIA

Distribuição bimodal, sobretudo entre os 15-29 e a partir dos 65 anos. A principal causa de morte relaciona-se com complicações respiratórias¹⁻³.

FISIOPATOLOGIA

A lesão medular é uma lesão a dois tempos: o primeiro tempo por lesão directa e o segundo progressivo, por reacção inflamatória. A maioria das lesões ocorre a nível cervical (55%) com as restantes regiões de forma mais ou menos equivalente. Em cerca de 20% dos casos coexistem lesões em locais não contíguos¹⁻².

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As lesões são divididas em completas e incompletas e são categorizadas conforme a classificação ASIA juntamente com a graduação de força muscular pela MRC¹⁻².

Choque medular	Hipotensão arterial juntamente com reflexos miotáticos abolidos, geralmente acompanhada de bradicardia e com resposta a vasopressores. A lesão condiciona alteração dos reflexos mais próximos, pelo que lesões cervicais podem manter reflexos sagrados preservados inicialmente. A resolução ocorre em dias a meses com o regresso progressivo dos reflexos medulares
Síndrome da corda central	É a síndrome mais comum, geralmente por mecanismo de hiperextensão com compressão provocada por osteofitose anterior e ligamento flavum posterior. O envolvimento preferencial dos cordões anteriores explica a desproporção na fraqueza dos membros superiores relativamente aos inferiores
Síndrome da corda anterior	Mecanismo de lesão por flexão ou retropulsão discal, tipicamente não é uma síndrome motora pura, ocorrendo alguns sintomas sensitivos. Importa distinguir de causa vascular
Síndrome da coluna posterior	Mecanismo de lesão por hiperextensão cervical, tipicamente com disrupção do trato espinho-talâmico, mas também com componente motora, havendo dissociação das modalidades sensitivas

Síndrome de Brown-Séquard	Ocorre mais frequentemente na região cervical e geralmente por mecanismo de lesão penetrante, mas em casos de lesão contusa também pode ocorrer por hiperextensão. Tipicamente não é puro, mas existe uma assimetria da força muscular e marcada alteração sensibilidade termalérgica no membro inferior menos parético
Síndrome cervicomedular	Devido à localização, as manifestações clínicas podem incluir hipoventilação, hipotensão, tetraparesia (clínica motora mimetiza síndrome corda central), alterações da sensibilidade e padrão de alteração da sensibilidade facial de Déjerine (lesão alta com distribuição perioral e caudal afetando as regiões periféricas faciais)
Síndrome do cone medular	A apresentação típica é paraparesia, reflexos miotáticos dos membros inferiores abolidos e anestesia em sela com mistura de sinais de primeiro e segundo neurónio. A perda de reflexo bulbocavernoso e anal é permanente (ao contrário das restantes lesões, em que geralmente volta em 48 horas)
Síndrome da cauda equina	Distingue-se da síndrome do cone medular pela fraqueza ser assimétrica e ausência de sinais de primeiro neurónio. Existe uma maior resistência a traumatismo comparativamente à medula pela maior capacidade de regeneração das raízes
Síndromes medulares transitórias	Sobretudo com a síndrome mão ardente relacionada com possível lesão da corda central das fibras mais mediais do trato espinho-talâmico. Geralmente dura segundos a minutos, raramente > 24 h. Alterações da sensibilidade da mão e braço poderão ocorrer por lesão radicular, geralmente com estenose cervical associada
Fraturas vertebrais	A presença de fraturas vertebrais deve ser acautelada com necessidade de diferentes tipos de imobilização, tração e intervenções cirúrgicas, sobretudo para as fraturas a nível cervical (dissociação atlanto-occipital, fraturas do côndilo occipital e atlanto-axiais, entre outras)

A escala ASIA/IMSOP deve ser utilizada para avaliar o doente do ponto de vista funcional^{1,2}:

Grau A	Sem função motora ou sensitiva no segmento S4 e S5
Grau B	Função sensitiva preservada abaixo do nível sensitivo e estende-se até segmento S4 e S5
Grau C	Função motora preservada abaixo do nível sensitivo e na maioria dos músculos principais a força muscular é inferior a grau 3 (escala MRC)
Grau D	Função motora preservada abaixo do nível sensitivo e na maioria dos músculos principais a força muscular é superior a grau 3 (escala MRC)
Grau E	Função motora e sensitiva normais

DIAGNÓSTICO

A abordagem diagnóstica encontra-se resumida na tabela seguinte^{1,2}:

Abordagem geral	Abordagem ABC mantendo PAS > 90 mmHg Colar cervical rígido com região frontal fixa se: múltiplas lesões, alteração do estado de consciência, sinais neurológicos ou dor na linha média cervical SNG ajuda nos vômitos e descomprime o estômago (importante no íleus funcional) e algiação pode ser necessária Exame neurológico para detalhar nível lesional Corticoterapia não está recomendada
------------------------	--

Imagiologia	<p>TC cervical segundo critérios NEXUS (doente vígil e assintomático não necessita)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linha cervical média posterior indolor - Sem evidência de intoxicação - Nível de vigília normal - Sem défices focais - Sem outras lesões dolorosas <p>Pode haver necessidade de complementar o estudo com TC do restante neuroeixo e RM (preferencialmente com imagens STIR)</p>
-------------	--

TRATAMENTO

O tratamento encontra-se resumido na tabela^{1,2,4}:

Abordagem geral	Estabilização hemodinâmica (pode haver instabilidade nas lesões cervicais ou torácicas altas) e ventilatória (lesões acima de C2 afetam o centro respiratório e entre C3-C5 podem comprometer a função do frênico). Doentes com síndrome da corda central cervical devem ser vigiados em unidades de intensivos
Síndrome medular central	A decisão cirúrgica é controversa, mas pode haver casos em que está indicada, sobretudo se houver um reagramento clínico, instabilidade vertebral ou síndrome incompleta
Síndrome da corda anterior	Tratamento cirúrgico indicado se compressão medular ou instabilidade vertebral
Síndrome do cone medular	Não há grande evidência no tratamento cirúrgico
Síndrome da cauda equina	Deve ser intervencionada cirurgicamente em < 24 horas se de origem herniária; no entanto se traumática não existe evidência que a intervenção melhore o desfecho (à semelhança da síndrome do cone medular)

PROGNÓSTICO

Os principais fatores de mau prognóstico são a idade, gravidade clínica e presença de doença osteoarticular. Outros fatores a ter em conta¹⁻³:

- Síndromes transitórias medulares – um episódio de disfunção transitória medular aumenta o risco de lesão medular se existir contacto medular em RM;
- Síndrome da corda anterior – a síndrome medular de pior prognóstico funcional;
- Síndrome de Brown-Séquard – apresentação com variante clássica com pior prognóstico funcional do que as variantes incompletas.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg M. Handbook of Neurosurgery, 9th edition, Thieme, 2019.
2. Snyder L, Tan L, Gerard C, Fessler R. Spinal Cord Trauma. In: J Jankovic, J Mazziota, S Pomeroy, N Newman, Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice, 8th edition, Elsevier, 2021.
3. Berg M, Castellote J, Mahillo-Fernandez I, Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):184-92.
4. Fehlings M, Sekhon L, Tator C. The role and timing of decompression in acute spinal cord injury: what do we know? What should we do? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(24 Suppl):S101-10.

Síndrome de desmielinização osmótica

CARLOS FIGUEIREDO, MÁRIO RUI SILVA

DEFINIÇÃO

A síndrome de desmielinização osmótica (SDO) é um conjunto de apresentações clínicas de desmielinização de estruturas do sistema nervoso central devida a distúrbios hidroeletrólíticos.

A principal causa é a correção rápida da hiponatremia, especialmente se a hiponatremia for crônica (> 48 h). Cerca de 47% dos casos estão associados a hipernatremia grave ($\text{Na}^+ < 120$ mmol/l). Alterações relacionadas com outros eletrólitos, em particular o potássio, também podem estar associados a SDO¹.

EPIDEMIOLOGIA

Manifesta-se mais frequentemente entre os 30 e os 50 anos e a maioria dos doentes são homens.

Fatores de risco para SDO²:

- Alcoolismo crónico;
- Malnutrição;
- Uso prolongado de diuréticos;
- Transplante hepático;
- Polidipsia psicogénica.

FISIOPATOLOGIA

Em casos de hiponatremia crônica (> 48 h ou progressão < 0,5 mmol/h) ocorre remoção de osmólitos orgânicos e inorgânicos das células, levando à normalização do volume celular. Quando a hiponatremia é rapidamente corrigida, sem que o balanço de osmólitos possa ser retomado, existe uma redução do volume celular de acordo com o gradiente osmótico, causando morte celular¹. Os oligodendrócitos são as células mais afetadas, levando a desmielinização relativamente simétrica, na ausência de inflamação².

ASPETOS CLÍNICOS

O fator desencadeante precede os sintomas em 1-14 dias.

Existe geralmente um curso bifásico, com um quadro inicial de encefalopatia ou crises devidas à hiponatremia. Existe melhoria após correção do desequilíbrio e um novo agravamento alguns dias depois, devido à desmielinização¹.

Tabela 1. Manifestações clínicas da mielínólise centropôntica e extrapôntica

Mielínólise centropôntica	Mielínólise extrapôntica
Encefalopatia/alteração do estado de consciência	Alterações do movimento:
Disartria	– Síndrome acinético-rígida
Disfagia	– Distonia
Tetraparesia	– Coreia
Ataxia	– Mioclonias
Oftalmoparesia	– Tremor
Alterações pupilares	Alterações neuropsiquiátricas:
Síndrome <i>locked-in</i>	– Alterações cognitivas (predomínio frontal)
	– Alterações psiquiátricas (depressão, mania, labilidade emocional)
	– Crises epiléticas

A SDO é altamente variável nas suas manifestações, que se correlacionam com o local mais afetado e dividem-se tipicamente em pôntica ou extrapôntica (podendo ocorrer em simultâneo ou separadamente). Na mielínólise pôntica é frequente o envolvimento da *basis pontis*, causando lesão da via corticobulbar e corticospinal, e menos frequente do *tegmentum pontis* (causando alterações pupilares e da oculomotricidade)².

Na mielínólise extrapôntica podem existir alterações do movimento (por desmielinização dos gânglios da base) e quadros neuropsiquiátricos (por envolvimento de estruturas corticais ou subcorticais).

As manifestações mais frequentes são devidas a encefalopatia (alterações da vigília, memória, iniciativa, concentração, entre outros). A SDO pode também ser assintomática ou oligossintomática¹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve ser suscitado na presença de uma evolução clínica compatível (em particular com o curso bifásico) e a presença de fatores de risco para o seu desenvolvimento¹.

A TC pode mostrar alterações sugestivas, mas é pouco sensível. O exame de escolha é a RM-CE, que pode confirmar a suspeita, mostrando lesões desmielinizantes (hiperintensas em T2 e FLAIR, hipointensas em T1). Estas são tipicamente simétricas e podem envolver a ponte, cerebelo, corpo geniculado lateral, tálamo, cápsulas externa e extrema. É frequente uma forma em tridente no centro da ponte, poupando a ponte ventrolateral e os tratos corticoespinhais^{3,4}. As alterações da RM podem estar presentes desde o primeiro dia de sintomas, ou só serem detetadas num exame de *follow-up*. Se um primeiro exame for normal nos primeiros sete dias, deve considerar-se a repetição do exame dentro de uma ou duas semanas. A revisão do estudo analítico nos dias anteriores ao desenvolvimento de sintomas pode mostrar um distúrbio eletrolítico relevante (em particular a hiponatremia)¹.

TRATAMENTO^{1,2}

- Prevenção
 - Em casos de hiponatremia grave (<120mmol/L), a incidência de SDO é significativamente reduzida se a correção for lenta (<0.5mmol/L/h ou <8-10 mmol/L/dia).
 - Corrigir outros distúrbios hidroeletrólíticos acompanhantes.

- A abordagem de doentes com sintomas associados a hiponatremia grave (por ex. alteração do estado de consciência ou crises epiléticas) e fatores de risco para SDO é particularmente difícil. A maioria das manifestações graves poderá ser revertida com uma subida de 5% do sódio sérico e uma correção lenta daí em diante irá prevenir o desenvolvimento de SDO.
- Sintomático
 - Uma proporção significativa dos doentes apresenta remissão espontânea.
 - Considerar a reindução de hiponatremia após uma correção excessivamente rápida.
 - Existe benefício no tratamento com Levodopa ou agonistas dopaminérgicos em doentes com síndromes acinético-rígidos.

PROGNÓSTICO¹

Entre 24-39% dos doentes apresentam uma recuperação para o seu estado basal, enquanto 33-50% apresentam sequelas com impacto funcional.

A duração e extensão das lesões na RM não tem uma boa correlação com a evolução clínica.

Preditores de mau prognóstico:

- Hiponatremia < 114 mmol/l;
- Hiponatremia com hipocaliemia acompanhante;
- Alteração do estado de consciência.

BIBLIOGRAFIA

1. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen W-D. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. Dtsch Aerzteblatt Online. 2019. doi:10.3238/arztebl.2019.0600
2. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes. Neurol Pract. 2004;75(3). doi:10.1136/jnnp.2004.045906
3. King JD, Rosner MH. Osmotic Demyelination Syndrome. Am J Med Sci. 2010;339(6):561-7. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181d3cd78
4. Barhaghi K, Molchanova-cook O, Rosenberg M, Palacios E. Osmotic Demyelination Syndrome Revisited: Review with Neuroimaging. J Louisiana State Med Soc. 2017;(April 2020).

Degenerescência combinada subaguda

MARIANA ROCHA, MÁRIO RUI SILVA

DEFINIÇÃO

O termo degenerescência combinada subaguda refere-se à mielopatia e patologia de nervo periférico associadas à deficiência de vitamina B12 (ou cobalamina).

Os produtos de origem animal (carne, peixe e laticínios) são as principais fontes alimentares de cobalamina. A sua absorção implica a produção de fator intrínseco (FI) pelas células gástricas parietais, a ligação da vitamina B12 ao FI e posterior absorção deste complexo no íleo terminal. Apenas cerca de 5% da vitamina B12 é absorvida na sua forma livre. A maioria da cobalamina absorvida é armazenada no fígado, sendo necessários muitos anos para a depleção destas reservas¹.

As etiologias mais frequentes são!:

- Anemia perniciosa ou gastrite autoimune – cursa com reduzida produção de FI, podendo existir anticorpos anticélulas parietais ou anti-FI;
- Outras causas de má absorção adquirida – em contexto de gastrite atrofica e hipocloridia, após cirurgias gástricas ou resseção do íleo terminal, assim como em várias patologias gastrointestinais (infecção por *Helicobacter pylori*, doença inflamatória intestinal, linfoma, amiloidose, doença celíaca, sobrecrecimento bacteriano, entre outras) e na pancreatite crónica;
- Deficiência nutricional – rara, ocorrendo apenas em vegetarianos estritos;
- Induzida por fármacos – sobretudo antagonistas dos recetores H2, inibidores da bomba de prótons, metformina e após a exposição a óxido nítrico;
- Outras – na infeção pelo VIH pode ocorrer a diminuição dos níveis de vitamina B12, mas o significado clínico desta associação é incerto.

EPIDEMIOLOGIA

A sua prevalência aumenta com a idade, sobretudo pela sua associação à anemia perniciosa. Estima-se que cerca de 5% dos idosos têm baixos níveis de cobalamina².

FISIOPATOLOGIA

A cobalamina atua como cofator em duas reações bioquímicas. Uma envolve a conversão da metilmalonil-coenzima A em succinil-coenzima A, que participa no ciclo de Krebs. A acumulação destes precursores cursa com a inserção anómala de ácido gordos de cadeia ímpar nos lípidos das membranas, como os presentes na bainha de mielina. É possível que esta alteração esteja subjacente às lesões de fibras mielinizadas

que caracterizam a doença. Por outro lado, a cobalamina também participa na conversão da homocisteína em metionina. A metionina posteriormente é convertida em S-adenosilmetionina, que é utilizada nas reações de metilação do sistema nervoso. O comprometimento desta reação pode interferir com a síntese de DNA e consequentemente com a formação dos oligodendrócitos e das bainhas de mielina^{1,3}.

ASPETOS CLÍNICOS

O mais característico é o quadro iniciar-se com parestesias persistentes das mãos e posteriormente dos pés. Com a progressão da doença surgem as alterações da marcha e o aumento do tônus dos membros, sobretudo nos membros inferiores. O doente também se pode apresentar com sinais e sintomas cognitivos que vão desde irritabilidade, apatia e sonolência até um estado confusional marcado, depressão com sintomas psicóticos e/ou demência. O mais frequente é estes sintomas ocorrerem em estádios mais tardios da doença. Esta patologia também pode cursar com alterações visuais e estas podem anteceder as outras manifestações clínicas ou serem a única manifestação desta doença. Pode ocorrer perda visual bilateral, escotomas cecocentrais e atrofia óptica em casos mais avançados. Uma minoria dos doentes apresenta sinais do tronco cerebral e/ou cerebelosos, coreia e disfunção autonómica^{1,3}.

O exame neurológico é habitualmente normal na fase inicial da doença. Com a progressão, há evidência de envolvimento dos cordões posteriores e laterais da medula espinhal. A diminuição da sensibilidade vibratória é o sinal mais consistente, sobretudo nos membros inferiores e frequentemente atinge o tronco. O défice motor habitualmente é limitado aos membros inferiores, de ligeiro predomínio proximal e associa-se a sinais piramidais. Numa fase inicial os reflexos osteotendinosos podem ser normais ou estar diminuídos, provavelmente secundário à neuropatia em contexto de défices vitamínicos múltiplos (que frequentemente acompanham o défice de cobalamina). A marcha é predominantemente atáxica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é confirmado se, na presença do contexto clínico adequado, existirem níveis séricos reduzidos de vitamina B12 e/ou aumento dos níveis seus precursores, o ácido metilmalónico e a homocisteína. A medição dos precursores é sobretudo útil na presença de clínica sugestiva e de níveis de cobalamina no limite inferior da normalidade. As alterações hematológicas podem estar ausentes, mas a manifestação clássica é a anemia macrocítica. Pode também ocorrer macrocitose eritrocitária e hipersegmentação dos polimorfonucleares na ausência de anemia.

A RM cervicodorsal é importante para excluir causas estruturais. Na degenerescência combinada subaguda a RM pode ser normal ou apresentar hipersinal em T2 nos cordões posteriores ou laterais, assim como realce com gadolínio. O «sinal do V invertido» consiste no hipersinal em T2 dos cordões posteriores nos cortes axiais, semelhante à aparência da letra V invertida.

Os PEV podem apresentar alterações antes do desenvolvimento de sintomatologia visual.

Os ECN evidenciam a presença de uma polineuropatia (geralmente axonal) em cerca de 50% dos casos.

TRATAMENTO

O tratamento habitualmente é realizado com injeções intramusculares de cobalamina. Após o primeiro mês é mantida uma injeção mensal indefinidamente. A suplementação

Tabela 1. Regime terapêutico mais utilizado na degenerescência combinada subaguda

Duração	Posologia
Primeiros 7 dias	Cobalamina 1000 µg IM, 1x por dia
No primeiro mês	Cobalamina 1000 µg IM, semanal
Após o primeiro mês	Cobalamina 1000 µg IM, mensal

oral com 1000 µg diários já foi utilizada com algum sucesso, mas é necessária maior vigilância para assegurar a eficácia do tratamento e há menos evidência em casos de envolvimento neurológico grave^{1,4}.

PROGNÓSTICO

O fator mais importante na resposta ao tratamento é a duração dos sintomas, sendo a melhoria clínica mais marcada se a terapêutica for instituída nos primeiros três meses. Apesar de existir melhoria clínica na maior parte dos doentes, a terapêutica pode apenas parar a progressão da doença se a sintomatologia apresentar muito tempo de evolução³.

BIBLIOGRAFIA

1. So YT. Deficiency diseases of the Nervous System. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 8th ed. Elsevier, 2021.
2. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;60(1):2-11. doi: 10.1093/ajcn/60.1.2.
3. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. In: *Diseases of the Nervous System Caused by Nutritional Deficiency*. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 10th ed. McGraw Hill, 2014.
4. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;120:915-26. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7

Encefalopatia metabólica

MARIANA ROCHA, MÁRIO RUI SILVA

DEFINIÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O termo encefalopatia metabólica é usado para descrever um estado de disfunção cerebral difusa induzido por uma alteração metabólica. A sua apresentação clínica inclui alterações da vigília, orientação, atenção, cognição e comportamento, e pode variar desde um quadro de lentificação ligeira até ao coma. A flutuação de sintomas é uma característica típica. Mioclonias multifocais, tremor postural, sinais piramidais (espasticidade, RCP extensores) ou crises convulsivas tipicamente generalizadas podem acompanhar o quadro. Em casos de encefalopatia grave podem observar-se movimentos de *roving* ocular desconjugados. Outras manifestações clínicas podem ser específicas de cada etiologia. Fisiopatologicamente ocorre edema cerebral, alterações na função de neurotransmissores, acumulação de metabolitos tóxicos e falência energética¹.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Pode ser classificada como aguda ou crónica. As principais causas de doença hepática aguda são hepatites virais, fármacos hepatotóxicos, toxinas e doença vascular. Ao contrário da doença hepática crónica, os doentes apresentam frequentemente irritabilidade, agitação, crises epiléticas e edema cerebral, enquanto sinais piramidais e extrapiramidais são menos frequentes.

A doença hepática crónica pode dever-se a alcoolismo, hepatites virais, doença de Wilson, doenças do ciclo da ureia. Pode ocorrer agudização de uma doença hepática crónica quando existe um *shunt* porto-sistémico. A agudização pode ser desencadeada, entre outros, por infeção intercorrente, excesso de consumo de proteínas, obstipação ou uso de sedativos¹.

A encefalopatia hepática é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na doença hepática crónica².

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas deve-se principalmente à elevação de amónia no sangue arterial e cérebro. A amónia é absorvida no trato gastrointestinal e transportada para o fígado para eliminação. Na presença de insuficiência hepática ou *shunt* portocava existe aumento dos níveis de amónia arterial. Em situações de falência hepática, o músculo esquelético também atua na metabolização da amónia. No SNC é

metabolizado em glutamina pelos astrócitos, resultando num aumento da transmissão GABAérgica e alterações na função astrocitária¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Pode manifestar-se por encefalopatia de gravidade variável, mioclonias multifocais positivas ou negativas (em particular mioclonias negativas com a extensão dos braços e punhos designados *asterixis*), tremor postural, sinais de libertação frontal e parkinsonismo. Até 60% dos doentes com cirrose hepática sem evidência clara de encefalopatia mostram anormalidades significativas em baterias de testes neuropsicológicos, sendo os testes para atenção, concentração, percepção visuoespacial e velocidade e precisão motora os mais frequentemente alterados. Nos casos graves pode manifestar-se por coma com resposta em descorticação ou descerebração².

ESTUDO ANALÍTICO

As enzimas hepáticas e bilirrubina sérica podem estar alteradas, tal como o estudo da função hepática (albumina sérica, fatores de coagulação e INR). O doseamento de amónia arterial pode ser útil, mas um valor normal não exclui encefalopatia hepática.

IMAGEM

Na doença hepática crónica pode observar-se hiperintensidade em T1 bilateral nos globos pálidos por acumulação de manganês, mas não se relacionam com a gravidade da encefalopatia hepática. A TC-CE pode mostrar sinais de edema cerebral.

EEG

O achado eletroencefalográfico característico são as ondas trifásicas, que se associa a lentificação do ritmo dominante posterior, com presença de frequências teta (4-8 Hz) e delta (< 4 Hz). Em casos graves pode coexistir atividade epileptiforme.

TRATAMENTO

Identificar e tratar infeções intercorrentes e fatores desencadeantes (exemplo: hemorragia gastrointestinal [GI], suspender sedativos)¹.

Restrição do consumo de proteínas na dieta, e administração de enemas de limpeza e lactulose (20-30 g; 3-4x/dia) para reduzir a absorção de amónia no trato GI. Antibióticos como rifaximina (550 mg 2x/dia), metronidazol e neomicina podem ser alternativas à lactulose. Aminoácidos de cadeia ramificada podem ser usados em combinação. Após a fase aguda o doente deve consumir a maior quantidade de proteína permitida para evitar catabolismo e caquexia².

Na insuficiência hepática aguda a lactulose não mostrou um benefício significativo. O desenvolvimento de edema cerebral pode ser tratado com manitol.

Em casos refratários poderá estar indicado o transplante hepático.

ENCEFALOPATIA URÉMICA E ASSOCIADA A DIÁLISE

É causada pela acumulação de produtos do metabolismo das proteínas e pela perda da função homeostática e endócrina do rim. A encefalopatia deve-se ao efeito de diversas moléculas como a ureia, paratormona e moléculas intermédias. Estes compostos afetam a neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica.

Além das manifestações comuns às restantes encefalopatias metabólicas, na encefalopatia urémica aguda pode observar-se hiperventilação (secundária a acidose metabólica) e tetania (por alterações do metabolismo do cálcio). As mioclonias são mais

frequentes do que em outras etiologias. As mioclonias podem também dever-se ao efeito de fármacos em níveis plasmáticos superiores devido à insuficiência renal.

Na uremia crônica predomina a lentificação, apatia e inatenção. Podem coexistir perturbação do sono e síndrome das pernas inquietas.

O EEG mostra lentificação difusa com excesso de atividade teta e delta, tornando-se mais lento com a progressão da encefalopatia. A encefalopatia urêmica é tratada por terapêutica de substituição de função renal. Os sintomas melhoram em dias a semanas, podendo permanecer sintomas ligeiros².

SÍNDROME DE DESEQUILÍBRIO DA DIÁLISE^{2,3}

A diálise também pode induzir um quadro de encefalopatia, cefaleia, náuseas, vômitos e crises epiléticas durante ou pouco tempo depois do tratamento. Este deve-se à rápida normalização de eletrólitos que leva a transferência de água resultando em edema cerebral. Resolve com a redução da duração ou eficácia dialítica.

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE ASSOCIADA À DIÁLISE^{2,3}

Os doentes com doença renal crônica sob diálise estão em risco para o desenvolvimento de encefalopatia de Wernicke devido à redução do consumo dietético por redução do apetite e à perda de tiamina durante a diálise (a tiamina é uma vitamina hidrossolúvel). Os doentes devem fazer suplementação de tiamina durante a diálise para evitar o desenvolvimento desta complicação.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE

Hipoglicemia

A rapidez de instalação da hipoglicemia é o fator mais importante ao desenvolvimento de sintomas. Na hipoglicemia aguda e inferior a 30 mg/dl surge um estado confusional, cefaleias, tremor, ansiedade e hipersudorese; com a sua progressão surgem espasmos musculares, posturas em descerebração, mioclonias e crises epiléticas. O uso de betabloqueadores pode frenar estes sintomas. Se inferior a 10 mg/dl: coma com pupilas midriáticas, hipotonia e respiração superficial. Os danos são irreversíveis se a hipoglicemia não for corrigida rapidamente. Os défices neurológicos focais são raros. Na instalação subaguda hipoglicemia (+ comum) os sintomas são mais frustrantes: lentificação psicomotora e desenvolvimento gradual de alterações do estado de consciência. A hipoglicemia crônica é rara e cursa com alterações insidiosas da memória e comportamento^{4,5}.

Etiologias mais frequentes: insulina e fármacos antidiabéticos orais – sobretudo na hipoglicemia de instalação aguda; alcoolismo e doença hepática; má nutrição grave; tumores secretores de insulina. Os fatores de risco para a hipoglicemia são a diminuição da ingestão calórica, uremia, doença hepática, infeções graves, gravidez, neoplasias e queimaduras⁴. Quando o diagnóstico etiológico é incerto, deve avaliar-se a de insulina, peptídeo C e hemoglobina glicosilada⁴.

A hipoglicemia é uma emergência médica e deve ser considerada em todos os doentes com alterações do estado de consciência⁴. O tratamento é realizado com glicose endovenosa. O prognóstico depende do tempo de instalação da hipoglicemia⁵.

Hiperglicemia

A hiperglicemia é mais bem tolerada, mas também cursa com sintomas neurológicos. Definem-se duas síndromes: a cetoacidose diabética (CAD) e a síndrome hiperosmolar hiperglicémica (SHH).

Tabela 1. Etiologias mais frequentes de hiponatremia

Hiponatremia hipovolêmica	Hiponatremia euvolêmica	Hiponatremia hipervolêmica
Cerebral salt wasting	SIADH	Cirrose hepática
Perdas gastrointestinais	Hipotiroidismo	Insuficiência cardíaca
Diuréticos	Insuficiência suprarrenal	Insuficiência renal
Perdas para o terceiro espaço		Síndrome nefrótica

A CAD ocorre sobretudo na DM1, desenvolve-se ao longo de vários dias e é precipitada por infecções ou incumprimento da medicação. Cursa com anorexia, náuseas, dor abdominal, desorientação, hiperventilação e/ou coma^{4,5}. Diagnóstico: hiperglicemia > 250 mg/dl, acidose metabólica (pH < 7,30, bicarbonatos séricos < 18 mEq/l) e presença de corpos cetônicos séricos ou urinários⁶. O tratamento é um bólus inicial de insulina endovenosa de 0,1 U insulina por kg, seguida por uma infusão contínua de 0,1 U/kg/h até a glicemia atingir valores inferiores a 200 mg/dl. Posteriormente a perfusão é ajustada para manter uma glicemia de 150 a 200 mg/dl até à resolução da cetoacidose. A acidose deve ser tratada com bicarbonato de sódio (50-100 mmol)⁴.

A SHH é mais frequente em doentes idosos com DM2. Cursa com mais desidratação e desenvolve-se mais lentamente que a CAD. Diagnóstico: hiperglicemias marcadas (> 600 mg/dl), osmolaridade sérica aumentada (> 320 mOsm/l) e ausência de corpos cetônicos significativos⁶. Pode cursar com défices neurológicos focais, crises epiléticas e alterações do estado de consciência⁴. O acidente vascular cerebral pode acompanhar a SHH, quer como uma complicação associada ao estado pró-trombótico ou como um precipitante. A hemicoreia e a epilepsia *partialis* contínua são duas complicações raras⁴. No tratamento, a prioridade é a manutenção da volemia. Se presente, a hipernatremia deve ser corrigida com soro heminormal. A insulino terapia é semelhante à descrita na CAD.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA ÁGUA E ELETRÓLITOS

Hiponatremia (Na⁺ sérico < 135 mmol/l)

A hiponatremia é separada em três categorias de acordo com a volemia: hipovolêmica, euvolêmica ou hipervolêmica.

A síndrome de excreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) é a causa mais frequente de hiponatremia. Pode ser secundária a várias patologias neurológicas (geralmente centrais e infecciosas, mas também presente em patologia traumática, inflamatória e na síndrome de Guillain-Barré). Pode também ser induzida por fármacos, nomeadamente os SSRI, SNRI, antidepressivos tricíclicos e antiepiléticos (CBZ, OXC e ESL)⁸.

A sintomatologia inicial (Na⁺ 125-130 mmol/l) inclui mal-estar geral, tonturas, náuseas e sonolência; posteriormente surgem alterações do estado consciência (incluindo coma), cefaleias e crises epiléticas. Se existir instalação aguda de Na⁺ sérico < 115-120 mmol/l há risco de herniação cerebral e paragem respiratória. As hiponatremias crônicas podem ser assintomáticas; cursar com sintomatologia mais ligeira como tonturas e alterações cognitivas; ou apresentarem sintomas graves se Na⁺ < a 110 mmol/l^{4,8}.

A avaliação diagnóstica da hiponatremia inclui a determinação da osmolaridade sérica e urinária e da volemia. Diferenciar SIADH de *cerebral salt wasting*: a SIADH é um diagnóstico de exclusão que implica uma osmolaridade sérica baixa (< 275 mOsm/kg), urina

Tabela 2. Tratamento da hiponatremia

Tratamento	
Hiponatremia sintomática ou aguda	NaCl hipertônico a 3%, 100 ml a cada 10 minutos Repetir até 3x, se necessário Corrigir até 4-6 mmol/l
Hiponatremia crônica sintomática	NaCl hipertônico a 3%, 1 a 2 bólus de 150 ml Monitorizar sódio entre os bólus Corrigir até 5 mmol/l
Hiponatremia com sintomas ligeiros	Tratar mediante a etiologia (descontinuar fármaco, restrição hídrica, etc.)
SIADH	Tratar a etiologia, se possível Restrição hídrica (< 800 ml/dia) Se HSA e risco de vasospasmo: NaCl hipertônico a 3%
<i>Cerebral salt wasting</i>	Tratar a etiologia, se possível Solução isotônica – NaCl 0,9% Se hiponatremia grave – NaCl hipertônico a 3% e/ou comprimidos de sal (1 a 2 g até 3x/dia) ¹⁰

inapropriadamente concentrada (> 100 mOsm/kg), euvoolemia, sódio urinário > 30 mmol/l e função tiroideia e suprarrenal normais; na *cerebral salt wasting* há hipovolemia.

No tratamento, é fundamental documentar a duração da hiponatremia. Limitar a correção do sódio a 10 mmol/l nas primeiras 24 horas e 8 mmol/l/dia nos restantes dias, pelo risco de síndrome de desmielinização osmótica. Atenção aos doentes com hiponatremia hipovolémica em que a correção da hipovolemia pode promover diurese e corrigir rapidamente o sódio sérico.

Hipernatremia (Na⁺ sérico >145 mmol/l)

Nas hipernatremias de instalação aguda há perda de volume celular; nas hipernatremias crônicas há uma relativa preservação do volume cerebral por mecanismos compensatórios. As etiologias mais frequentes são a desidratação e a administração de fluidos hipertônicos^{4,5,8}. Os sintomas são a fraqueza, irritabilidade, hiperreflexia, tremor, mioclonias ou coreia. Em casos mais graves há encefalopatia, crises epiléticas (menos frequentes comparativamente com a hiponatremia) e hemorragias cerebrais. Estas últimas podem ser subdurais, intraparenquimatosa ou subaracnoideias e, habitualmente, ocorrem por rutura venosa associada à perda de volume cerebral^{5,8}. O tratamento da hipernatremia implica a correção da etiologia e o tratamento da hiperosmolaridade.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO POTÁSSIO

Hipo (K⁺ < 3,5 mmol/l) e hipercaliemia (K⁺ > 5 mmol/l)

Os distúrbios do metabolismo do potássio habitualmente afetam o sistema nervoso periférico. Na hipocaliemia há sintomas se K⁺ for < 3,0 mmol/l. As etiologias mais frequentes são o aumento da deslocação intracelular do potássio e as perdas renais e/ou gastrointestinais. Os sintomas mais associados à hipocaliemia são a fraqueza muscular (proximal > distal), câibras, parestesias ou rabdomiólise. Se K⁺ for < 2,0 mmol/l pode existir paresia ascendente com disfunção respiratória. A hipercaliemia aumenta o risco de arritmias cardíacas^{4,8}.

Tabela 3. Tratamento da hipernatremia

	Tratamento
Hipernatremia aguda (< 48 h)	Solução hipotônica – NaCl 0,45% Corrigir 2 mmol/l por hora até Na+ 145mmol/l
Hipernatremia crônica	Solução hipotônica – NaCl 0,45% Corrigir até 0,5 mmol/l por hora ou até 10 mmol/l por dia
Hipernatremia crônica com sintomas ligeiros	Hidratação oral, se possível
Estimar o déficit de água	$\text{Água corporal total} \times \left(\frac{\text{Sódio sérico}}{140} - 1 \right)$ <p>Água corporal total é cerca de 45% do peso em kg</p>

Tabela 4. Tratamento da hipocalcemia

	Tratamento
Hipocalcemia ligeira a moderada Se K+ 3,0 – 3,4 mmol/l	Cloreto de potássio PO – 600 a 1200 mg 2 a 4x por dia Se perdas renais, utilizar diurético poupador de potássio (exemplo: amilorida 5 mg por dia)
Hipocalcemia grave ou sintomática Se K+ 2,5 – 3,0 mmol/l	Cloreto de potássio EV: 20-40 mEq em 1l de SF Cloreto de potássio PO – 600 a 1200 mg 2 a 4x por dia Se hipomagnesemia: óxido de magnésio 250-500 mg oral id ou bid; sulfato de magnésio EV 1-2 g em 100 ml de SF

Tabela 5. Tratamento da hipercalemia

	Tratamento
1.º Antagonismo imediato dos efeitos cardíacos Se alts. ECG ou K+ > 6,5 mmol/l	10 ml de gluconato de cálcio a 10% em perfusão 2-3 minutos
2.º Redistribuição do potássio Se K+ > 6,0 mmol/l	10 U de insulina rápida em 500 ml de soro glicosado a 5% Nebulização de salbutamol durante 30 minutos
3.º Remoção do potássio Se K+ > 5,0 mmol/l	Resina permutadora de iões – 25 a 50 g oral em 100 ml Lactulose ou enema 30-50g em 150 ml água tépida Diuréticos – furosemida 1 mg/kg Hemodiálise

A hipercalemia é menos frequente mas é potencialmente fatal. Associa-se à doença renal crônica terminal, diabetes *mellitus* e a fármacos como os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Alterações eletrocardiográficas por ordem crescente de gravidade: ondas T apiculadas, perda de ondas P, alargamento progressivo do complexo QRS até fusão com onda T (padrão de onda sinusoidal), fibrilhação ventricular e assis-

tolia. Os sintomas neurológicos são infreqüentes e habitualmente ocorrem após as alterações cardíacas. Estes incluem fraqueza muscular, paralisia ascendente e parestesias^{4,5}.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO CÁLCIO

Hipo e hipercalcemia

A hipo e a hipercalcemia podem cursar com sintomas neurológicos, porque o cálcio é importante na função muscular e como estabilizador de membrana. A hipocalcemia cursa com parestesias (ou hipostesia) periorais e das extremidades, câibras e, em casos graves, crises epiléticas, laringospasmo e broncospasmo. Se crônica pode causar cefaleias e sintomas extrapiramidais como coreia ou parkinsonismo. As etiologias mais freqüentes são o déficit de vitamina D e o hipoparatiroidismo. Os sinais de Chvostek e Trousseau podem estar presentes. O tratamento depende da gravidade e da rapidez de instalação do distúrbio. Nas hipocalcemias graves habitualmente é necessária a administração de cálcio EV – gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio. Na terapêutica crônica geralmente é necessária a administração de cálcio e vitamina D^{4,8}. A hipercalcemia associa-se ao hiperparatiroidismo, doenças granulomatosas, neoplasias, doença tiroideia e iatrogenia medicamentosa. As hipercalcemias ligeiras podem cursar com alterações da personalidade, dificuldades de concentração, depressão e ansiedade. As hipercalcemias graves cursam com alterações do estado de consciência, déficit motor de predomínio proximal, sintomas gastrointestinais e alterações eletrocardiográficas. O tratamento inclui a reposição da volemia, inibição da reabsorção óssea com bifosfonatos, furosemida e/ou hemodiálise^{4,8}.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DO MAGNÉSIO

Hipo e hipermagnesemia

O magnésio distribui-se maioritariamente a nível intracelular e os seus níveis são regulados pelos rins. A hipomagnesemia habitualmente cursa com hipocalcemia e hipocaliemia. Resulta de ingestão inadequada, nutrição parentérica prolongada, má absorção ou alcoolismo. Pode cursar com tremores, fasciculações, cefaleias, alterações do estado de consciência, arritmias ou insuficiência cardíaca. Os doentes com sintomas graves devem ser monitorizados hemodinamicamente e o tratamento é a reposição do magnésio com sulfato de magnésio 1 a 2 g endovenoso (a dose ser reduzida em cerca de 50% na presença de insuficiência renal). Nos doentes com sintomas mínimos ou assintomáticos, a reposição deve ser oral (cloreto de magnésio, lactato de magnésio, óxido de magnésio ou carbonato de magnésio)^{4,8}. A hipermagnesemia pode ocorrer na doença renal crônica, na toma excessiva de suplementos de magnésio oral ou após infusões de magnésio (habitualmente utilizadas nas mulheres grávidas com eclâmpsia). Cursa com náuseas, cefaleias, alterações do estado de consciência, diminuição ou ausência dos reflexos miotáticos; se for grave pode existir hipotensão, bradicardia e paralisia muscular com falência respiratória. O tratamento é a cessação da suplementação. Nos doentes com doença renal deve ser realizada fluidoterapia (cloreto de sódio a 0,9%) e um diurético de ansa (furosemida). Se há doença renal crônica avançada (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) poderá ser necessário realizar diálise. Os efeitos cardíacos e neuromusculares da hipermagnesemia podem ser revertidos com cálcio endovenoso^{4,8}.

BIBLIOGRAFIA

1. Angel MJ, Young GB. Metabolic Encephalopathies. *Neurol Clin NA*. 2011;29(4):837-82. doi:10.1016/j.ncl.2011.08.002

- Jankovic J, Mazziotta JC, Newman NJ, Pomeroy SL. Neurology in Clinical Practice. 2021.
- Seifter JL, Samuels MA. Uremic Encephalopathy and Other Brain Disorders Associated with Renal Failure. *Semin Neurol*. 2011;31(2).
- Weissenborn K, Lockwood AH. Toxic and Metabolic Encephalopathies. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 8th ed. Elsevier, 2021.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. In: *The Acquired Metabolic Disorders of the Nervous System*. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 10th ed. McGraw Hill, 2014.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43. doi: 10.2337/dc09-9032.
- Samuels MA, Seifter JL. Encephalopathies caused by electrolyte disorders. *Seminars in Neurology* 2011;31(2):135-8. doi: 10.1055/s-0031-1277983.
- Jacoby N. Electrolyte Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(3):632-58. doi: 10.1212/CON.0000000000000872.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29 Suppl 2:i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040.
- Tenny S, Thorell W. Cerebral Salt Wasting Syndrome. [Updated 2021 Jul 10]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534855/>

Cefaleia na gravidez

ÂNGELA ABREU, ISABEL LUZEIRO

ABORDAGEM

A anamnese de uma cefaleia não difere pela gravidez.

Se cefaleia em mulher com idade gestacional ≥ 20 semanas, excluir sempre pré-eclâmpsia.

Mulheres com história de cefaleias

Testes diagnósticos não são necessários se as características da cefaleia não se modificaram e a pré-eclâmpsia for excluída. A maioria das mulheres com cefaleias primárias já têm diagnóstico estabelecido antes da gravidez¹.

Devem ter-se em atenção sinais de alerta de cefaleias que podem surgir durante a gravidez (Tabela 1).

Tabela 1. Causas mais frequentes de cefaleia numa mulher grávida

Enxaqueca	Cefaleia tipo tensão	Cefaleia em salvas
Disseção carotídea e vertebral	AVC isquémico	AVC hemorrágico
Hipertensão intracraniana idiopática	Trombose venosa cerebral	Cefaleia pós-punção da dura
Cefaleia explosiva primária	Apoplexia pituitária	Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível
Vasculite primária do SNC	Infeção	Cefaleia por uso excessivo de medicação
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	PRES	Tumor intracerebral

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- RM-CE 1,5 T: Ausência de radiação ionizante; sem efeitos secundários na gravidez; Gadolínio: deve ser evitado na gravidez exceto se melhorar prognóstico; risco de morte neonatal, doenças reumatológicas, inflamatórias e infiltrativas no feto^{2,3}.
- TC-CE: Exposição a radiação ionizante pelo feto é mínima³; Contraste iodado: pode interferir transitariamente com desenvolvimento da tiróide do feto; não estão re-

portadas complicações no feto de exposições breves; o contraste deve ser utilizado quando clinicamente indicado⁴.

- Punção lombar (PL) com manometria: após exclusão de lesão ocupando espaço com RM-CE ou TC-CE, deve ser realizada se suspeita de hipertensão intracraniana ou infecção.

ENXAQUECA

Definição

Cefaleia frequentemente unilateral, alternante, pulsátil, acompanhada de náuseas e/ou vômitos, fono e fotofobia. Obriga habitualmente a repouso. Frequentemente desencadeantes associados. Cerca de 2% das mulheres têm o primeiro episódio de enxaqueca durante a gravidez (1.º trimestre)⁵.

Tratamento agudo^{6,7}

1.ª linha:

Paracetamol 1 g 8/8h (categoria B); se ausência de resposta na próxima toma adicionar ao paracetamol um dos seguintes: metoclopramida 10 mg (categoria B); cafeína 40 a 50 mg (categoria C se doses elevadas; seguro doses moderadas);

Bloqueio anestésico do nervo grande occipital com 2 cc de lidocaína a 2% (categoria B).

2.ª linha:

Triptanos: sumatriptano 50 a 100 mg oral/1 a 6 mg SC/5 a 20 mg intranasal (parto prematuro; atonia uterina particularmente no 3.º trimestre – categoria C);

Ondansetron 8 mg (categoria B – contudo existem dados de aumento de risco de defeito de septo cardíaco e fenda do palato);

Ácido acetilsalicílico e AINE (ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno e cetorolac): 1.º trimestre: risco de aborto e defeitos congênitos. Não utilizar.

Entre as 20 e 30 semanas: risco de oligohidrâmnios; se usado por < 48 h globalmente seguro.

Após 30 semanas: não deve ser utilizado por risco de constrição canal arterial, hipertensão pulmonar, enterocolite necrotizante, lesão renal e hemorragia intracerebral.

Codeína 30 mg (evitar no 1.º trimestre por risco de malformações do SNC; risco de abstinência e depressão respiratória – categoria C).

Tratamento enxaqueca refratária

1.ª linha: Bloqueio anestésico do nervo grande occipital com 2 cc de lidocaína a 2% categoria B); hidratação ev.

2.ª linha: sumatriptano 6 mg SC; metoclopramida 10-20 mg ev; clorpromazina 12,5-25 mg ev (categoria C – no 3.º trimestre risco de efeitos extrapiramidais ou síndrome de abstinência); AINE ev (categoria C – utilizar apenas entre as 20 e 30 semanas e duração inferior a 48 horas); metilprednisolona 60-120 mg ev (categoria C – deve ser evitado no 1.º trimestre; restrição de crescimento); sulfato de magnésio 1 g ev durante 15 minutos (categoria D – desmineralização óssea, hipocalcemia e hipermagnesemia se utilização por mais de cinco a sete dias).

Prognóstico e follow-up

Entre 60 a 70% das mulheres referem melhoria durante gravidez, sobretudo nos dois últimos trimestres. Esta melhoria é mais evidente nas mulheres com enxaqueca

associada a período menstrual, enxaqueca sem aura, enxaqueca episódica pouco frequente antes de engravidar⁷. Cerca de 8% das mulheres agravam e as restantes não têm alteração da frequência ou intensidade da enxaqueca. Mulheres com enxaqueca com aura tem habitualmente um curso durante a gravidez mais imprevisível⁸. Existe ainda um aumento de risco de AVC isquémico nas mulheres com enxaqueca com aura. Frequentemente, existe agravamento da enxaqueca no pós-parto sobretudo se enxaqueca menstrual, pelo que é necessário seguimento no puerpério; a amamentação parece diminuir risco de agravamento⁹.

CEFALEIA TIPO TENSÃO

Definição

Cefaleia mais frequente. Tipo pressão. Intensidade variável. Habitualmente não obriga ao repouso.

Tratamento agudo^{6,7}

Terapêuticas não-farmacológicas

Calor, massagem, repouso, terapia comportamental, atividade física aeróbia.

1ª linha: Paracetamol 1 g 8/8 h;

2ª linha: Paracetamol 500 mg + cafeína 100 mg.

Prognóstico

Durante a gravidez, 82,5% apresentam melhoria ou remissão de cefaleias e 17,9% mantêm as queixas de forma inalterada, não sendo habitual o agravamento¹⁰.

CEFALEIA EM SALVAS

Definição

Cefaleia recorrente com duração de semanas a meses intercalada com períodos de remissão. Intensidade máxima em poucos minutos, unilateral e associada a sintomas autonómicos como congestão nasal, lacrimejo, sudorese facial, edema palpebral unilateral. Sem relação com flutuações hormonais⁸.

Tratamento agudo^{6,7}

1.ª linha: oxigénio a 100%;

2.ª linha: sumatriptano SC ou intranasal; lidocaína 4% 0,5 ml na narina afetada;

3.ª linha: metilprednisolona 60-120 mg ev (categoria C – deve ser evitada no 1.º trimestre, restrição de crescimento).

Prognóstico

Durante a gravidez, 69,9% das mulheres que sofrem de cefaleias em salvas demonstram melhoria ou remissão das manifestações da doença, 20,7% mantêm as queixas de forma inalterada e 9,4% agravam.¹⁰

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

Definição

A gravidez é um fator de risco para hipertensão intracraniana idiopática; prevalência de 2 a 12% durante a gravidez.¹¹ 61% dos casos têm início no 1.º trimestre^{12,13}. Pode existir agravamento a partir da 20.ª semana pelo aumento ponderal. A cefaleia é geralmente diária, holocraniana, progressiva e agravada pelas manobras de Valsalva. Pode

estar associada a papiledema, distúrbios visuais, acufenos ou parestesia do VI nervo craniano. É obrigatório realizar RM-CE com angio e veno-RM, PL e campimetria.

Tratamento

1.ª linha: Controlo de peso durante a gravidez com dieta; analgesia com paracetamol para controlo de cefaleia;

2.ª linha: Se alterações visuais, PL evacuadoras seriadas com intervalo de 10 a 15 dias^{12,13};

3.ª linha: Fenestração do nervo óptico se perda visual e refratariedade às PL seriadas¹³.

- Não está recomendada utilização de diuréticos ou acetazolamida;
- Parto eutócico não está contraindicado nem aumenta risco de perda visual^{12,15}.

Prognóstico

Deve existir um seguimento apertado com vigilância neurológica e oftalmológica (com campimetria). O prognóstico para mãe e bebé é excelente. O risco de perda visual é semelhante às mulheres não-grávidas. Não existe maior risco de aborto espontâneo¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Melhado EM, Maciel Jr JA, Guerreiro CA. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. *Can J Neurol Sci.* 2007;34:187.
2. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e210.
3. Goldberg-Stein SA, Liu B, Hahn PF, Lee SI. Radiation dose management: part 2, estimating fetal radiation risk from CT during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:W352.
4. Rajaram S, Exley CE, Fairlie F, Matthews S. Effect of antenatal iodinated contrast agent on neonatal thyroid function. *Br J Radiol.* 2012;85:e238.
5. Ertresvåg JM, Zwart JA, Helde G, Johnsen H-J, Bovim G. Headache and transient focal neurological symptoms during pregnancy, a prospective cohort. *Acta Neurol Scand.* 2005;111:233.
6. González-García N, Terán JD de, López-Veloso AC, Mas-Sala N, Mínguez-Olaondo A, Ruiz-Piñero M, et al. Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSEN). *Neurología.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.003>
7. Parreira EP, Ribeiro CAF, Gens H, Palavra F, Marques IB, Carrilho I, et al. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. *Sinapse.* 2021;21(sup 1).
8. MacGregor EA. Headache in pregnancy. *Neurol Clin.* 2012;30:835.
9. Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23:197.
10. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18(1):106. doi: 10.1186/s10194-017-0816-0.
11. Digre KB, Varner MW, Corbett JJ. Pseudotumor cerebri and pregnancy. *Neurology.* 1984;34:721-9.
12. Thirumalaikumar L, Ramalingam K, Heafield T. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2014;16:93-97.
13. Tang RA. Management of idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *MedGenMed.* 2005;7(4):40. Published 2005 Nov 10.
14. Huna-Baron R, Kupersmith M. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *J Neurol.* 2002;249:1078. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0791-4>
15. Kesler A, Kupfermirc M. Idiopathic intracranial hypertension and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(2):389-96.

Epilepsia na gravidez

AXEL FERREIRA, RICARDO REGO

DEFINIÇÃO

Mulher grávida com epilepsia, definida como: pelo menos, duas crises de epilepsia com > 24 h de intervalo; uma crise não provocada com um risco de recorrência > 60% num período de 10 anos ou diagnóstico de uma síndrome epilética¹.

EPIDEMIOLOGIA E RISCO DE EPILEPSIA DURANTE A GRAVIDEZ

Embora não existam dados seguros sobre a prevalência e a incidência de epilepsia durante a gravidez, segundo o estudo EURAP cerca de 66% das mulheres com epilepsia mantêm-se sem crises durante a gravidez, sendo que cerca de 15% têm pelo menos uma CTCG durante a gravidez².

Nos estudos sobre frequência de crises antes e durante a gravidez, a frequência de crises aumenta em 14-32% e diminui em 3-24% das grávidas. Também, das grávidas com epilepsia que se mantiveram sem crises 9-12 meses antes da gravidez, 84-92% mantêm-se sem crises durante a gravidez³.

A frequência de crises também pode alterar entre o primeiro trimestre e os restantes, assim cerca de 16% das grávidas podem ter um aumento e 12% uma diminuição da frequência de crises. O aumento do número de crises durante a gravidez já foi associado ao uso de LTC².

O EMep tem uma incidência aproximada de 0,6% nas grávidas com epilepsia, cerca de metade destes casos são EMep convulsivo².

FISIOPATOLOGIA

A origem da recorrência de crises durante a gravidez é multifatorial⁴:

- Diminuição da concentração plasmática (> 35%) e alteração do metabolismo dos FACE durante a gravidez (+ comum).
 - A LTC, ZNS, OXC e o LEV são os FACE mais associados a este efeito.
- Diminuição da dose ou descontinuação do FACE (medo de teratogenicidade);
- Flutuações hormonais (especialmente entre a 8.^a e a 16.^a semanas de gravidez);
- Privação de sono;
- *Stress* psicossocial.

Risco materno-fetal

As crises focais sem bilateralização não parecem estar associadas a riscos para o feto. No entanto, as CTCG, incluindo as crises focais a bilaterais tónico-clónicas estão

associadas a hipóxia e acidose láctica, que podem induzir asfixia fetal. Ainda, as quedas associadas a crises podem provocar trauma uterino e, como tal, afetar o feto⁵.

Um estudo associou crises durante a gestação com aumento do risco de baixo peso ao nascimento, parto prematuro e baixo peso para a idade gestacional⁶. O acontecimento de CTCG durante a gravidez também já foi associado a baixo QI verbal na descendência⁷.

O uso de FACE durante a gravidez também está associado a malformações congênicas (particularmente no 1.º trimestre), parto prematuro, baixo peso ao nascimento e baixo *score* APGAR ao nascimento⁴. No estudo EURAP, a percentagem de malformações congênicas *major* foi de 5%. No entanto, estas malformações foram mais frequentes com o uso de VPA (10,3%) e PB (6,5%), em contraste com o uso de LTG (2,9%) e LEV (2,8%). A taxa de malformações parece ser dose dependente⁸.

O uso de FACE durante a gravidez pode ter efeitos deletérios cognitivos e comportamentais na descendência⁴. Uma meta-análise mostrou que o uso de VPA durante a gravidez está associado a um maior risco de atraso de desenvolvimento cognitivo, da linguagem e psicomotor e autismo. O uso de OXC e LTG também está associado a autismo⁹.

Amamentação

A amamentação tem diversos benefícios para a mãe e o bebé. Para a criança, ela permite diminuir o risco de infeção grave das vias aéreas inferiores, dermatite atópica, asma, otite média aguda, gastroenterite, obesidade, diabetes do tipo 1 e 2, leucemia, síndrome de morte súbita do lactente e enterocolite necrotizante. Para a mãe, ela permite também diminuir o risco de diabetes tipo 2, cancro da mama, cancro do ovário e depressão materna pós-parto¹⁰.

O estudo NEAD demonstrou que os filhos de mães sob FACE que são amamentados não apresentam um maior número de efeitos adversos aos três e seis anos. Ainda, estes apresentam benefícios cognitivos (QI e capacidades verbais) em relação aos não amamentados¹¹. O estudo MONEAD demonstrou que as concentrações séricas de FACE nas crianças amamentadas eram significativamente mais baixas do que as concentrações no sangue materno, sendo que em cerca de 50% dos casos as concentrações estavam abaixo do limite inferior para quantificação¹².

Estes dados permitem recomendar a amamentação a mães sob FACE.

TRATAMENTO

O controlo das crises epiléticas durante a gravidez é de extrema importância para o bem estar fetal e materno, sendo que o risco associado ao uso de FACE, em doentes dependentes destes fármacos para controlo de crises, é provavelmente menor que o risco associado às crises⁴.

Recomendações terapêuticas:

- Manter tratamento com ácido fólico durante a gravidez;
- Evitar mudança de FACE durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre;
- Evitar descontinuação de FACE durante a gravidez;
- Obter níveis de FACE antes e durante a gravidez, trimestralmente, especialmente para LTG, OXC, LEV, CBZ e PHT;
- Durante a gravidez, os FACE devem ser ajustados segundo a frequência de crises, especialmente das crises com generalização e os seus níveis pré-gravidez;
- Perceber se existem vômitos que possam estar associados com a recorrência de crises;

- Suspeitar de outras causas de crises durante a gravidez, uma vez que podem estar associadas a pré-eclâmpsia e eclâmpsia, especialmente se os níveis de FACE se mantiverem estáveis;
- Ajustar as doses de FACE para doses pré-gravidez, progressivamente, até 10 dias após o parto.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
2. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013; 54:1621-7.
3. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73:126-32.
4. Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25:408-30.
5. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21:497-517.
6. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66:979-84.
7. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
8. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17:530-8.
9. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e017248.
10. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4 Suppl 1:S17-30.
11. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168:729-36.
12. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May R, Gerard EE, et al. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020;77:441-50.

Pré-eclâmpsia e eclâmpsia

RAFAEL DIAS, RICARDO REGO

DEFINIÇÃO

Pré-eclâmpsia define-se como a presença de hipertensão e proteinúria OU hipertensão e sinais sistêmicos de lesão de órgão-alvo, que surge após as 20 semanas de gestação, numa mulher previamente normotensa¹⁻³.

Eclâmpsia é a manifestação epilética dos distúrbios hipertensivos da gravidez (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP) e define-se como a ocorrência de coma ou crises epiléticas tônico-clónicas, focais ou multifocais *de novo*, na ausência de outras patologias causadoras (por exemplo, epilepsia, acidente vascular cerebral agudo isquêmico ou hemorrágico, ou consumo de drogas), numa mulher grávida com > 20 semanas de gestação⁴.

EPIDEMIOLOGIA

Pré-eclâmpsia é o distúrbio hipertensivo da gravidez com maior morbidade e mortalidade, afetando 5-7% das mulheres grávidas e sendo responsável anualmente por 70.000 mortes maternas e 500.000 mortes fetais, mundialmente¹.

A incidência de eclâmpsia varia de acordo com nível socioeconômico dos países, sendo de 1,5 a 10 casos em cada 10.000 nascimentos em países de elevado nível socioeconômico e de 19,6 a 142 por 10.000 nascimentos em países de baixo nível socioeconômico⁵⁻¹².

Os principais fatores de risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia são semelhantes (Tabela 1)¹.

Tabela 1. Fatores de risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Fatores de risco *major*

- Eclâmpsia prévia
- Hipertensão crônica
- Diabetes *mellitus* pré-gestacional
- Multipara

[Continua]

Tabela 1. Fatores de risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia (continuação)

- Índice de massa corporal pré-gestação > 30 kg/m ²
- Síndrome antifosfolipídico
Outros fatores de risco
- Lúpus eritematoso sistêmico
- História prévia de natimorto
- Índice de massa corporal pré-gestação > 25 kg/m ²
- Nulípara
- História prévia de descolamento prematuro da placenta
- Reprodução medicamente assistida
- Doença renal crônica
- Idade materna > 35 anos
- Suscetibilidade genética (mãe, pai)
Fatores de risco raros
- História familiar de pré-eclâmpsia
- Feto com trissomia 13

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da pré-eclâmpsia inclui de forma central a placenta, sendo necessária a sua existência, mas não a do feto para ocorrer e, apesar de casos raros de pré-eclâmpsia até às 6-8 semanas pós-parto, geralmente é curada dias a semanas após dequitação^{1,13,14}.

Várias teorias para explicar a disfunção placentária foram descritas, nomeadamente *stress oxidativo*, células *natural killer* anormais na interface materno-fetal e fatores genéticos e ambientais; no entanto, ainda nenhuma confirmação conclusiva em humanos foi atingida¹.

A fisiopatologia das crises epiléticas eclâmpicas não está ainda esclarecida. Tendo em consideração a associação inicialmente descrita entre a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) e a pré-eclâmpsia e eclâmpsia, dois modelos fisiopatológicos foram descritos tendo em consideração o papel central da hipertensão nestas patologias. De acordo com o primeiro modelo, a hipertensão causa um colapso do sistema autorregulatório da circulação cerebral, levando a hiperperfusão, disfunção endotelial e edema vasogénio e/ou citotóxico. No segundo modelo, a hipertensão causa ativação do sistema autorregulatório cerebral, levando à vasoconstrição dos vasos cerebrais, hipoperfusão, isquemia localizada, disfunção endotelial e edema vasogénio e/ou citotóxico¹⁵.

ASPETOS CLÍNICOS

A apresentação clínica da pré-eclâmpsia encontra-se delineada na tabela 2. Cerca de 85% das doentes apresentam-se após as 34 semanas de gestação ou durante o parto com hipertensão e proteinúria *de novo* e cerca de 10% desenvolvem previamente às 34 semanas de gestação^{16,17}.

A eclâmpsia ocorre em doentes com pré-eclâmpsia, no entanto, pode ocorrer previamente ao reconhecimento do diagnóstico de base. Em 59% dos casos ocorre antes do parto, 20% intraparto e 21% ocorre no puerpério¹⁸.

As crises epiléticas eclâmpticas são geralmente tônico-clônicas generalizadas, no entanto mais raramente podem ocorrer crises epiléticas focais, multifocais ou coma¹.

Tabela 2. Apresentação clínica da pré-eclâmpsia

Sinais e sintomas	Características
Hipertensão ¹	Aumento gradual atingindo pressão arterial (PA) 135/85 mmHg 1-2 semanas antes de atingir nível hipertensivo (PA \geq 140/90 mmHg) ¹
Dor retrosternal, epigástrica, abdominal superior ¹⁹	Intensa, constante (1-6 h) que geralmente se inicia à noite, intensidade máxima no epigastro/retrosternal baixo, pode irradiar para hipocôndrio direito ou posteriormente ¹⁹
Cefaleia ^{1,20,21}	Cefaleia tipo «latejar/martelar» temporal, frontal, occipital ou difusa, de início gradual e evolução > 72 h, podendo associar-se a fono/fotofobia, distúrbios visuais, náuseas e vômitos. Persiste apesar de analgesia, no entanto resposta eficaz a analgésica não exclui diagnóstico ^{1,20,21}
Sintomas visuais ^{22,23}	Visão turva, fotopsia (flashes luminosos), escotomas. Diplopia ou amaurose fugaz pode ocorrer ²³ . Distúrbios visuais associados a pré-eclâmpsia podem ser sintomas de PRES ²²
Acidente vascular cerebral ²⁴	Geralmente hemorrágicos, mas isquémicos também podem ocorrer. Crises epiléticas eclâmpticas podem ocorrer nalguns casos ²⁴
Hiperreflexia generalizada ²¹	Achado comum, clônus pode estar presente ²¹
Crises epiléticas ⁴	A presença de crises epiléticas em doentes com pré-eclâmpsia fazem diagnóstico de eclâmpsia ⁴
Edema pulmonar ^{1,25}	Os sintomas característicos de dispneia, dor torácica e reduzida saturação de oxigénio (< 93%) é preditivo de pior prognóstico ²⁵

DIAGNÓSTICO (CRITÉRIOS)

Os critérios de diagnóstico de pré-eclâmpsia encontram-se delineados na tabela 3¹⁻³.

Tabela 3. Critérios de diagnóstico e de gravidade de pré-eclâmpsia¹⁻³

Hipertensão [pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em, pelo menos, duas ocasiões, separadas por pelo menos quatro horas, numa mulher grávida \geq 20 semanas de gestação, previamente normotensa]

E

pelo menos, um dos seguintes:

- Pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg em, pelo menos, duas ocasiões, separadas por, pelo menos, quatro horas, em repouso*

(Continua)

Tabela 3. Critérios de diagnóstico e de gravidade de pré-eclâmpsia¹⁻³ (continuação)

- Proteinúria (≥ 300 mg de proteínas numa amostra de urina de 24 horas OU rácio proteínas/creatinina $\geq 0,3$ OU tira-teste urina $\geq 2+$ (apenas se outros métodos ausentes)
- Trombocitopenia (< 100.000 /microlitro)*
- Aumento das transaminases hepáticas pelo menos 2x o valor de referência OU dor abdominal persistente intensa epigástrica/quadrante superior direito*
- Concentração plasmática creatinina $> 1,1$ mg/dl OU duplicação do valor basal de creatinina, na ausência de outra doença renal*
- Edema pulmonar*
- Sintomas cerebrais (cefaleias de novo persistentes não enquadrados em nenhum outro diagnóstico) ou visuais (visão turva, escotomas, <i>flashes</i> luminosos) de novo*
*A presença de um destes critérios indica a presença de pré-eclâmpsia de características graves.

O diagnóstico de eclâmpsia é um diagnóstico clínico baseado na ocorrência de crises epiléticas tónico-clónicas na ausência de outras patologias causadoras (epilepsia, acidente vascular cerebral agudo, hemorragia intracerebral, ou consumo de drogas), numa mulher grávida com um distúrbio hipertensivo da gravidez (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP)⁴.

Na ausência de critérios de diagnóstico para distúrbio hipertensivo da gravidez, o diagnóstico de eclâmpsia pode ser feito em mulheres grávidas com crises epiléticas com achados clínicos e neuroimagiológicos típicos de PRES²².

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da pré-eclâmpsia e eclâmpsia inclui diversos aspetos nomeadamente decisão de *timing* do parto, local de vigilância, monitorização laboratorial, controlo hipertensivo, entre outras, fora do objetivo deste livro³.

Assim, o tratamento descrito aqui focar-se-á nos aspetos neurológicos relacionados com a doença, devendo a abordagem destes doentes ser realizada com equipa multidisciplinar juntamente com médicos especialistas em ginecologia/obstetrícia.

Tabela 4. Orientação terapêutica neurológica - pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Profilaxia antiepilética	
Candidatos	- Todas as mulheres com pré-eclâmpsia com sinais de gravidade ^{3,26} ; - Ponderar em mulheres com pré-eclâmpsia sem sinais de gravidade de acordo com risco/benefício ³
<i>Timing</i>	- Iniciar profilaxia no início do trabalho de parto/indução/cesariana e manter até 24 horas após parto ³

[Continua]

Tabela 4. Orientação terapêutica neurológica - pré-eclâmpsia e eclâmpsia (continuação)

1.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfato de magnésio endovenoso (ev) 4-6 g em bólus de 20-30 minutos seguido de 1-2 g/h dose de manutenção^{3,4,27}; OU - Sulfato de magnésio intramuscular (IM) 10 g bólus (5 g em cada nádega) seguido de 5 g a cada 4 horas (pode ser misturado com 1 ml de solução lidocaína 2% pois administração IM é dolorosa)³
2.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas se sulfato de magnésio contraindicado (miastenia gravis, hipocalcemia, insuficiência renal grave, isquemia cardíaca, bloqueio cardíaco, miocardite); - Benzodiazepinas (diazepam) OU Fenitoína
Terapêutica antiepilética	
Crise epilética presenciada	<ul style="list-style-type: none"> - Abordagem ABCDE com colocação em decúbito lateral esquerda, se possível e oxigenação (8-10 l/min) de modo a prevenir hipoxigenação fetal³; - Em casos raros de doente agitada, não sendo possível a colheita de análises e/ou colocação de acessos/algaliação poderá ser utilizado 1 mg de clonazepam ev OU 10 mg de diazepam ev OU Midazolam para sedação ligeira (usar com precaução pelo risco de inibir reflexos laríngeos e causar pneumonia de aspiração)³
Timing	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar tratamento aquando da apresentação da crise epilética e manter até, pelo menos, 24 h após parto³
1.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfato de magnésio ev 6 g em bólus de 15-20 minutos seguido de 2 g/h dose de manutenção
2.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> - Se recorrência de crises epiléticas sob sulfato de magnésio pode ser administrado novo bólus 2-4 g de sulfato de magnésio em 5 minutos³
Casos refratários	<ul style="list-style-type: none"> - Em casos refratários a sulfato de magnésio poderá ser considerada a administração de fenitoína (15-20 mg/kg, máx. 50 mg/min), intubação orotraqueal e admissão em unidade de cuidados intensivos³; - Casos refratários impõem realização urgente de exame de imagem cerebral para avaliação de complicações maternas³
Toxicidade do sulfato de magnésio	
	<ul style="list-style-type: none"> - A toxicidade e efeitos adversos do sulfato de magnésio estão relacionados com a sua concentração sérica (Figura 1)³; - Monitorização da toxicidade do magnésio deverá ser realizada de forma clínica de acordo com a figura 1³; - Em caso de insuficiência renal, a dose de manutenção deverá ser 1 g/h ev e níveis de magnésio deverão ser verificados a cada 4 horas³; - Se a concentração sérica exceder os 9,6 mg/dl (8 mEq/l), a infusão deverá ser interrompida e níveis séricos de magnésio deverão ser verificados de 2 em 2 horas. Quando os níveis séricos de magnésio forem inferiores a 8,4 mg/dl (7 mEq/l), a perfusão deverá ser reiniciada a uma taxa de infusão mais lenta³;

[Continua]

Tabela 4. Orientação terapêutica neurológica - pré-eclâmpsia e eclâmpsia (continuação)

Toxicidade do sulfato de magnésio	
	– Doentes em risco de depressão respiratória (Figura 1) podem necessitar de intubação orotraqueal e correção emergente com 10 ml ev de gluconato de cálcio 10% administrado em 3 minutos juntamente com furosemida ev para acelerar o ritmo de excreção ³
Terapêutica anti-hipertensiva	
Candidatos	– Hipertensão grave de início agudo (pressão arterial sistólica \geq 160 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg) ³
1ª linha	– Labetalol ev 10-20 mg, seguido de 20-80 mg ev cada 10-30 minutos até dose cumulativa máxima de 300 mg ³ OU – Hidralazina 5 mg ev ou im, seguido de 5-10 mg ev cada 20-40 minutos até dose cumulativa máxima de 20 mg ³ OU – Nifedipina (libertação imediata) 10-20 mg per os, repetido em 20 min de acordo com necessidade, seguido 10-20 mg cada 2-6 horas até dose cumulativa máxima de 180 mg ³

Tabela 5. Concentração sérica de magnésio e sua toxicidade²⁸

Concentração sérica de magnésio			Efeito
mmol/l	mEq/l	mg/dl	
2-3,5	4-7	5-9	Níveis terapêuticos
> 3,5	> 7	> 9	Perda de reflexos osteotendinosos
> 5	> 10	> 12	Paralisia respiratória
> 12,5	> 25	> 30	Paragem cardiorespiratória

PROGNÓSTICO

Pré-eclâmpsia

A taxa de recorrência da pré-eclâmpsia depende da sua gravidade e data de início da gestação, podendo ser de 25-65% nos casos de pré-eclâmpsia prévia grave precoce^{29,30}.

Mulheres com distúrbios hipertensivos da gravidez, nomeadamente pré-eclâmpsia, apresentam risco acrescido de desenvolver hipertensão e doença cardiovascular (AVC, insuficiência cardíaca, EAM, etc.)³¹.

Hipertensão relacionada com gravidez associa-se a risco de desenvolvimento de hipertensão nos descendentes³².

Eclâmpsia

Complicações maternas podem ocorrer em até 70% dos doentes com eclâmpsia (Tabela 6)³³. Algumas complicações menos comuns incluem hemorragia intracerebral e amaurose fugaz³⁴.

Tabela 6. Complicações maternas da eclâmpsia

Complicações	Frequência
Placenta abrupta	7-10%
Coagulação intravascular disseminada	7-11%
Edema pulmonar	3-5%
Insuficiência renal aguda	5-9%
Pneumonia de aspiração	2-3%
Paragem cardiopulmonar	2-5%
Hematoma hepático	1%
Síndrome HELLP	10-15%
Morte perinatal	5,6-11,8%
Nascimento pré-termo	50%

Hemorragia e isquemia cerebral são as principais causas de morte em doentes com eclâmpsia ³⁵.

Recorrência de eclâmpsia ocorre em 2% das gestações futuras ^{36,37}.

BIBLIOGRAFIA

- Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclâmpsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
- Gestational Hypertension and Preeclâmpsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclâmpsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1.
- Douglas KA, Redman CW. Eclâmpsia in the United Kingdom. *Bmj.* 1994;309(6966):1395-400.
- Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Clinical morbidities, trends, and demographics of eclâmpsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):229.e1-7.
- Jaatinen N, Ekholm E. Eclâmpsia in Finland; 2006 to 2010. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016; 95(7):787-92.
- Liu S, Joseph KS, Liston RM, Bartholomew S, Walker M, León JA, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclâmpsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):987-94.
- Schaap TP, van den Akker T, Zwart JJ, van Roosmalen J, Bloemenkamp KWM. A national surveillance approach to monitor incidence of eclâmpsia: The Netherlands Obstetric Surveillance System. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):342-50.
- Tan KH, Kwek K, Yeo GS. Epidemiology of pre-eclâmpsia and eclâmpsia at the KK Women's and Children's Hospital, Singapore. *Singapore Med J.* 2006;47(1):48-53.
- Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclâmpsia/eclâmpsia in Yorkshire 1999/2003. *Bjog.* 2005;112(7):875-80.
- Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, et al. Incidence of eclâmpsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(3):e1002775.
- Ditisheim A, Sibai B, Tatevián N. Placental Findings in Postpartum Preeclâmpsia: A Comparative Retrospective Study. *Am J Perinatol.* 2020;37(12):1217-22.
- Nugent CE, Punch MR, Barr M, Jr., LeBlanc L, Johnson MP, Evans MI. Persistence of partial molar placenta and severe preeclâmpsia after selective termination in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 2):829-31.
- Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses.* 2014;82(5):619-22.

16. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 1992;326(14):927-32.
17. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclâmpsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(1):1-5.
18. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclâmpsia? A systematic review of published reports on eclâmpsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(6): 831-42.
19. Walters BN. Preeclâmpitic angina--a pathognomonic symptom of preeclâmpsia. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(2):117-24.
20. Franchesca F-T, Robbins M. Clinical Features and Prognosis of Headache in Preeclâmpsia and Eclâmpsia (15.013). *Neurology.* 2016;86(16 Supplement):15.013.
21. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclâmpsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci.* 2008;271(1-2): 158-67.
22. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclâmpitic and patients with preeclâmpsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):239.e1-5.
23. Roos NM, Wiegman MJ, Jansonius NM, Zeeman GG. Visual disturbances in (pre)eclâmpsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(4):242-50.
24. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclâmpsia and eclâmpsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2): 246-54.
25. Millman AL, Payne B, Qu Z, Joanne Douglas M, Hutcheon JA, Lee T, et al. Oxygen saturation as a predictor of adverse maternal outcomes in women with preeclâmpsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(7):705-14.
26. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclâmpsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-90.
27. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclâmpsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(11):Cd000025.
28. Duley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclâmpsia: messages from the Collaborative Eclâmpsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(2):103-5.
29. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclâmpsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(5 Pt 1):1408-12.
30. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclâmpsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):723-8.
31. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(1):107.e1-.e6.
32. Andraweera PH, Lassi ZS. Cardiovascular Risk Factors in Offspring of Preeclâmpitic Pregnancies-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019;208:104-13.e6.
33. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclâmpsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-10.
34. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclâmpsia: evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):951-63.
35. Okanloma KA, Moodley J. Neurological complications associated with the pre-eclâmpsia/eclâmpsia syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(3):223-5.
36. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclâmpsia-eclâmpsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(5):1011-6.
37. Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclâmpitic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(5):446-59.

Doença cerebrovascular na gravidez

CAROLINA SOUSA FERNANDES, TERESA PINHO E MELO

DEFINIÇÃO

A gravidez gera alterações fisiológicas que predis põem a grávida a doenças com envolvimento cerebrovascular.

EPIDEMIOLOGIA

A gravidez e o puerpério estão associados a um aumento do risco de doenças cerebrovasculares, com uma incidência três vezes superior à da mulher não-grávida. O AVC hemorrágico é mais frequente do que o isquêmico. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia corresponde a 11-47% dos casos de AVC na gravidez. O parto por cesariana associa-se a maior incidência de AVC que o parto vaginal.

ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GRAVIDEZ

Alterações hemodinâmicas

Durante a gravidez o sistema cardiovascular sofre algumas alterações em resposta às necessidades metabólicas. O estrogênio induz a atividade da renina que leva à retenção de sódio e água e, conseqüentemente, ao aumento de volume plasmático desde as seis semanas até ao terceiro trimestre (40-50% superior ao basal). O débito cardíaco, a fração de ejeção e a frequência cardíaca aumentam em resposta ao desenvolvimento fetal e à hipervolemia materna. A resistência vascular sistêmica diminui a partir da quinta semana e é acompanhada pela diminuição da pressão arterial (PA) até cerca da 20.^a semana, a partir da qual volta a subir.

Vasos e tecido conjuntivo

As paredes dos vasos sofrem um processo de *remodeling* com redução do conteúdo em colágeno e elastina e conseqüente perda de distensibilidade, tornando-as mais vulneráveis à hemorragia durante a fase final da gravidez.

Coagulação

A gravidez associa-se ao risco de tromboembolismo devido ao estado de hipercoagulabilidade – os fatores procoagulantes estão aumentados, os inibidores da coagulação estão diminuídos e outros mediadores da formação e lise de coágulos também estão alterados. O déficit de ferro e as respostas de fase aguda associadas ao trauma e hemorragia do parto também contribuem para o estado pró-trombótico no período do puerpério.

Existe ainda um aumento da atividade das enzimas hepáticas e da taxa de filtração glomerular, alteração da ligação de moléculas a proteínas circulantes e diminuição dos níveis de albumina sérica, o que leva a alterações na farmacocinética de muitos fármacos.

ASPETOS CLÍNICOS

Doenças hipertensivas da gravidez

Patologias que ocorrem durante a gravidez e/ou puerpério com a hipertensão arterial (HTA) como fator comum. São a complicação médica mais frequente (5-10% das gravidezes) e a principal causa de morbimortalidade materna e fetal:

- Hipertensão gestacional – PA sistólica > 140 mmHg ou PA diastólica > 90 mmHg *de novo* em mulheres com mais de 20 semanas de gravidez, na ausência de proteinúria. Condição relativamente benigna, contudo 25% desenvolvem pré-eclâmpsia;
- Pré-eclâmpsia/eclâmpsia – doença multissistêmica caracterizada por HTA de novo após as 20 semanas, acompanhada de proteinúria ($\geq 300\text{mg}/24\text{ h}$) ou lesão renal aguda, disfunção hepática, alterações neurológicas (encefalopatia, crises epiléticas), hemólise, trombocitopenia ou restrição ao crescimento fetal. Pode também ocorrer durante o parto ou menos frequentemente no pós-parto (geralmente nas primeiras 48 h). A eclâmpsia corresponde ao aparecimento de crises epiléticas numa doente com pré-eclâmpsia. O tipo de AVC mais frequentemente associado à pré-eclâmpsia é o hemorrágico.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

Forma de encefalopatia hipertensiva caracterizada por edema cerebral reversível associado a hipertensão, crises epiléticas, hemorragia cerebral e AVC isquêmico. Pode ser uma consequência direta da pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Ver Capítulo 3.1 Doenças Cerebrovasculares – “Síndrome de encefalopatia posterior reversível” para mais detalhes sobre a apresentação clínica e diagnóstico.

Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (RCVS)/

Angiopatia pós-parto

Caracteriza-se por cefaleias intensas e estenose reversível das artérias intracerebrais, muitas vezes complicado por edema cerebral reversível, AVC isquêmico ou hemorragia lobar ou subaracnoideia. O RCVS eclâmpico apresenta-se com cefaleia explosiva, crises epiléticas e défices neurológicos focais. Ver Capítulo 3.1 Doenças Cerebrovasculares – “Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível”.

AVC hemorrágico

As alterações fisiológicas na parede dos vasos durante a gravidez, juntamente com o esforço e trauma do parto, aumentam a suscetibilidade de hemorragia cerebral em mulheres grávidas, nomeadamente com patologia cerebrovascular pré-existente. As principais causas de hemorragia cerebral na gravidez são: pré-eclâmpsia/eclâmpsia, malformações arteriovenosas (MAV) cerebrais, aneurismas cerebrais e coagulação intravascular disseminada.

AVC isquêmico

Os principais mecanismos etiológicos na gravidez são o cardioembolismo, a trombose venosa cerebral (TVC) e a vasoconstrição. Outras causas de AVC isquêmico na gravidez incluem: doenças autoimunes sistêmicas, síndrome de moyamoya, disseção

arterial, cardiomiopatia peri-parto, coriocarcinoma e embolia de líquido amniótico ou ar. A embolia de líquido amniótico deve ser considerada quando há evidência de isquemia cerebral difusa ou multifocal em particular se existir tromboembolismo pulmonar.

Trombose venosa cerebral

Resultado da estase venosa e do estado de hipercoagulabilidade da gravidez, que atinge o seu máximo nas 6 semanas pós-parto, período em que a TVC é mais frequente. A apresentação é semelhante à da TVC em não grávidas, mas com melhor prognóstico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é semelhante ao das mulheres não grávidas, contudo existe a preocupação com a utilização de radiação ionizante e produtos contrastados com potencial efeito deletério para o feto.

1. TC-CE, angioTC e angiografia – os potenciais riscos da exposição à radiação ionizante para a mãe e feto dependem do tempo de gravidez e da dose de radiação aplicada, maior durante a embriogênese e menor no terceiro trimestre:
 - Doses > 100 mGy – danos podem incluir microcefalia, déficit intelectual e neoplasias fetais, pelo que a utilização antes das 12 semanas está desaconselhada;
 - Doses < 50 mGy – dose de radiação a ser usada quando a TC-CE é necessária, com proteção na região abdominal.
 - Contraste iodado é considerado genericamente seguro, havendo um risco reduzido de hipotiroidismo fetal.
2. RM-CE – preferível à TC-CE, pois não utiliza radiação ionizante. A evidência sobre a utilização de contraste com gadolínio é controversa, devendo ser evitada. A excreção de gadolínio no leite materno é residual podendo ser utilizado durante a amamentação. Em caso de suspeita de TVC é possível o diagnóstico por RM sem contraste.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia

- Ácido acetilsalicílico (AAS) – grávidas em risco de pré-eclâmpsia, dose de 100-150 mg das 14 às 36 semanas;
- Cálcio – na prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres em risco e com baixa ingestão de cálcio (< 600 mg/dia) está recomendada a suplementação com cálcio, dose de 1.5-2 g/dia;
- Anti-hipertensores:
 - HTA ligeira (140-159/90-109 mmHg) – metildopa, beta-bloqueadores seletivos, bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina). IECAs e ARAs estão contraindicados.
 - HTA grave ($\geq 160/110$ mmHg) – labetalol ev, hidralazina ou nifedipina oral.
- Sulfato de magnésio – reduz a progressão de pré-eclâmpsia para eclâmpsia, e previne crises epiléticas (superior ao diazepam e à fenitoína); dose inicial 4-6 g em 20-30 min, seguido de perfusão contínua de 2g/h ev. Pode ser feito bólus adicional de 2 g em caso de crise.

PRES e RCVS

O objetivo do tratamento é normalizar a PA, controlar as crises, minimizar o vasospasmo e o risco de hemorragia ou enfarte secundários (ver sulfato de magnésio e

terapêutica antihipertensora acima). Os bloqueadores de canais de cálcio, além de reduzirem a PA, melhoram a cefaleia e o vasospasmo. Considerar laxantes para reduzir as manobras de Valsalva.

AVC hemorrágico

Os aneurismas cerebrais e as MAVs têm risco aumentado de rotura durante a gravidez, pelo que se já forem conhecidos, devem ser tratados antes da concepção. Se ocorrer rotura aneurismática durante a gravidez, esta deve ser tratada de forma emergente. Se coexistir uma urgência obstétrica (trabalho de parto ativo, sofrimento fetal ou eclâmpsia) que impeça tratamento imediato, a mulher deve ser submetida a cesariana emergente, seguida do tratamento vascular. Se MAV detetada durante a gravidez optar por vigilância e o parto por cesariana deve ser preferido ao vaginal, pelo risco de hemorragia com a manobra de Valsalva.

AVC isquémico

– Tratamento agudo:

- rtPA-IV:
 - Deve ser considerado em mulheres grávidas com AVC isquémico potencialmente incapacitante; os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente pesados em equipa;
 - Não realizar em caso de suspeita de embolia de líquido amniótico;
 - Não atravessa a placenta e não é expectável o risco de teratogenicidade;
 - Não existem ensaios clínicos controlados com a utilização de rtPA-IV em grávidas;
 - Nos casos reportados, as complicações graves são raras – transformação hemorrágica de lesão isquémica, hematoma intra-uterino, hemorragia placentária, descolamento da placenta e conseqüente morte fetal. Os casos de morte materna/fetal reportados não estão diretamente relacionados com a alteplase, mas sim com complicações da doença de base.
 - Trombectomia mecânica: apesar de utilizar radiação ionizante, deve ser considerada.
- #### – Prevenção secundária:
- Antiagregação plaquetária – AAS, dose diária de 100-150mg.
 - Hipocoagulação – sempre que necessária, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) deve ser a escolha de eleição. A varfarina é teratogénica de forma dose-dependente, especialmente no 1º trimestre. Não há evidência para recomendar a utilização de anticoagulantes orais diretos em mulheres grávidas.
 - Estatinas – contraídicadas por risco de anomalias congénitas.

Parto

O parto por si só pode ser uma medida terapêutica, nomeadamente em caso de pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Em grávidas sob hipocoagulação deve ser preferido o parto programado, de forma que esta possa ser suspensa com a antecedência necessária (24 h para HBPM). Em caso de parto emergente em mulheres sob HBPM, deve ser administrado sulfato de protamina. O parto vaginal está contraídicado em mulheres sob antagonistas da vitamina K.

A tabela 1 contém informação sobre a segurança na gravidez dos principais fármacos utilizados em doença cerebrovascular.

Tabela 1. Fármacos utilizados em doença cerebrovascular e o seu perfil de segurança na gravidez

Fármaco	Categoria FDA	Atravessa a placenta	Transferência para leite materno	Comentário
Acenocumarol	D	Sim	Sim	Embriopatias
AAS	B	Sim	Bem tolerado	100 a 150mg id
Alteplase	C	Não	Desconhecido	Sem teratogenicidade
Apixabano	–	Sim	Sim	Não recomendado
Atenolol	D	Sim	Sim	Teratogénico
ARAs	D	Desconhecido	Desconhecido	Contraindicado (morte fetal)
Bisoprolol	C	Sim	Sim	Bradycardia fetal
Clopidogrel	B	Desconhecido	Sim	Dados insuficientes
Dabigatran	–	Sim	Desconhecido	Não recomendado
Digoxina	C	Sim	Sim	Seguro
Edoxabano	–	Desconhecido	Sim	Contraindicado
Enoxaparina	B	Não	Não	Trombocitopenia, osteoporose (menos que heparina não fracionada)
Estatinas	X	Sim	Desconhecido	Teratogénico
Ezetimibe	–	Sim	Desconhecido	Dados insuficientes
Fenofibrato	C	Sim	Sim	Dados insuficientes
Furosemida	C	Sim	Bem tolerado	Oligohidrâmnios
HNF	B	Não	Não	Trombocitopenia, osteoporose
Hidroclorotiazida	B	Sim	Sim	Oligohidrâmnios
IECAs	D	Sim	Sim	Contraindicado
Labetalol	C	Sim	Sim	Sem teratogenicidade
Metildopa	B	Sim	Sim	Sem teratogenicidade
Metoprolol	C	Sim	Sim	Sem teratogenicidade
Nifedipina	C	Sim	Sim	Sinergismo com sulfato de magnésio (hipotensão)
Propranolol	C	Sim	Sim	Bradycardia e hipoglicémia
Rivaroxabano	–	Sim	Sim	Contraindicado
Varfarina	D	Sim	Metabolito inativo	Embriopatias
Verapamil	C	Sim	Sim	Sem teratogenicidade

Categoria FDA: A) Sem risco em estudos controlados em humanos; B) Risco em animais, mas não em humanos ou sem risco em animais e dados insuficientes em humanos; C) Risco não está excluído, sem estudos controlados em humanos e estudos em animais insuficientes ou a revelar risco, ponderar risco benefício; D) Evidência de risco; X) Contraindicado. HNF: heparina não fracionada.

Adaptado de ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.

PROGNÓSTICO

A morbidade é determinada pelo tipo de AVC, a sua gravidade, a terapêutica de fase aguda e a prevenção secundária. A mortalidade das doenças cerebrovasculares na gravidez e puerpério estima-se estar entre 2.7 e 20.4%. História pessoal de doença cerebrovascular não deve impedir mulheres em idade fértil de tentarem uma gravidez. Contudo, existe um risco acrescido de aborto e complicações obstétricas, comparando com mulheres sem história de AVC.

BIBLIOGRAFIA

1. Feske SK, Singhal AB. Cerebrovascular disorders complicating pregnancy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2014;20(1):80-99.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal.* 2018;39:3165-241
3. Camargo EC, Feske SK, Singhal AB. Stroke in Pregnancy: An Update. *Neurol Clin.* 2019;37(1):131-48.
4. Bove RM, Klein JP. Neuroradiology in women of childbearing age. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2014;20(1):23-41.
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke.* 2018;46:110
6. Trop I, Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I. Quality initiatives: Guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2012;32(3):897-911.
7. Dicipinigaitis AJ, Sursal T, Morse CA, et al. Endovascular Thrombectomy for Treatment of Acute Ischemic Stroke During Pregnancy and the Early Postpartum Period. *Stroke.* 2021;(December):1-9.
8. Appendix A: US Food and Drug Administration-Assigned Pregnancy Categories as Used in the Drug Formulary. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;20(1):191.

Miastenia *gravis* na gravidez

AXEL FERREIRA, TERESA COELHO

DEFINIÇÃO

A miastenia *gravis* (MG) é uma doença auto-imune caracterizada por fraqueza flutuante dos músculos extra-oculares e dos membros (principalmente proximais).

EPIDEMIOLOGIA E RISCO DURANTE A GRAVIDEZ

A prevalência de MG é de 120-250:1.000.000 em mulheres em idade fértil; a sua frequência aumenta com a idade¹.

Durante a gravidez a MG:

- Agrava em 41%;
- Melhora em 29%;
- Mantém-se estável em 30%².

A gravidade da MG antes da gravidez parece ser o único fator preditor da gravidade durante a gravidez. Outros fatores como timentomia prévia, concentração de anti-corpos antirreceptor da acetilcolina, número de anos de progressão da doença e gravidade da MG na gravidez prévia não pareceram ser determinantes de gravidade³.

O risco de MG *de novo* não é maior na grávida, no entanto, aumenta cinco vezes nos primeiros seis meses após o parto³.

O risco de aborto espontâneo é maior nas mulheres com MG³.

O risco de MG transitória neonatal é de 9-30%⁴.

TRATAMENTO

As principais considerações sobre tratamento de MG durante a gravidez e a amamentação estão sumariadas na tabela 1⁴⁻⁶.

Durante a gravidez é necessário evitar fatores que possam causar exacerbações, como o início de novas medicações ou a descontinuação de terapia imunossupressora. São recomendados o diagnóstico e tratamento atempados de infecções com atenção ao risco de certos antibióticos, como as fluoroquinolonas e os aminoglicosídeos. É importante vigiar a função tireoideia. Se considerado adequando e necessário, deve ser feita timentomia antes do início da gravidez⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2014;26-31.

Tabela 1. Tabela resumo de tratamento da MG na concepção, gravidez e aleitamento

Fármaco	Efeitos adversos	Comentários	Segurança na pré-concepção	Segurança na gravidez	Segurança na amamentação
Azatioprina	Leucopenia, teratogenicidade?	Usar se considerado necessário, monitorizar contagem de leucócitos e função hepática. (controverso, ver referência)	Sim	Sim	Sim
Ciclosporina/tacrolimus	Diabetes gestacional (DG) e HTA	Usar se considerado necessário, monitorizar DG às 28 semanas, contagem de leucócitos, função hepática e creatinina.	Sim	Sim	Sim
Imunoglobulinas ev	Hiperviscosidade	Alteração das pressões oncóticas	Sim	Sim	Sim
Mitofenolol de moetil	Teratogénico (risco 25%)	Interromper progressivamente 3 meses antes da gravidez e substituir por outro fármaco imunossupressor alternativo.	Parar 3 meses antes	Não	Desconhecida
Metotrexato	Teratogénico (risco 10-20%)	Interromper a gravidez se possível. São necessários três meses para realizar washout do fármaco. Não fazer interrupção abrupta na gravidez, suplementar com ácido fólico 5 mg/id.	Não	Não	Não
Piridostigmina	Dores abdominais	Manter uso, podem ser necessárias doses mais frequentes.	Sim	Sim	Sim
Plasmaférese	Complicações relacionadas com o uso de cateter venoso central e alterações das pressões oncóticas	Pode aumentar o risco de parto prematuros (alterações hormonais), alterações da pressão sanguínea (alteração do fluxo placentar), infeção e hemorragia (remoção de factores de coagulação e imunoglobulinas).	Sim	Evitar	Sim
Prednisolona	DG, HTA, infeções e parto prematuro	Usar na dose mínima efectiva, monitorizar para DG (28 semanas). Ponderar dose suplementar parentérica antes do parto se dose > 7,5 mg/id.	Sim	Sim	Sim (< 20 mg/dia)
Rituximab	Reactivação do VHB, reações à infusão, úlceras bucais e cutâneas e LIMP	Segurança desconhecida na gravidez, interromper 12 meses antes da concepção.	Não	Não	Não

2. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999;52:447-52.
3. Gilhus NE. Myasthenia Gravis Can Have Consequences for Pregnancy and the Developing Child. *Front Neurol*. 2020;11:554.
4. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, James N, Jungbluth H, Kyle P, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:538-43.
5. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. *Neurol Clin*. 2018;36:355-65.
6. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25:1767-84.

Esclerose múltipla na gravidez

INÊS GOMES, PEDRO ABREU

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central que afeta predominantemente mulheres em idade fértil. Até aos finais do século XX: influência negativa da gravidez no curso da EM; estudo pioneiro *Pregancy in Multiple Sclerosis* (PRIMS) e outros mais recentes: gravidez não interfere de forma negativa no curso da doença. Tratamento modificador de doença (TMD) deve ser iniciado ou mantido em todas as doentes com EM com atividade recente, independentemente do desejo de engravidar, a opção terapêutica e o aconselhamento destes aspetos devem ser efetuados pelo médico neurologista assistente da doente, a gravidez deve ser planeada. Segurança e risco do TMD no período pré-conceção e gravidez em constante atualização, definido pelas entidades reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA).

FISIOPATOLOGIA

Gravidez = estado de imunotolerância – redução da atividade inflamatória associada à doença e diminuição da taxa de surtos, sobretudo no terceiro trimestre. Mecanismos: 1. Disrupção do balanço Th1:Th2; aumento da ativação dos linfócitos T *helper*; maior diferenciação de linfócitos CD4+ em células Th2 – ambiente que diminui atividade de doenças predominantemente mediadas por células Th1, como a EM. 2. Elevação das hormonas gestacionais (estrogénios, progesterona, prolactina, glucocorticóides e leptina) – resposta anti-inflamatória. Conclusão: esperar uma melhoria/estabilização da doença durante a gravidez.

Primeiros três meses pós-parto: provável risco aumentado de atividade de doença (surtos e/ou atividade na RM). Mecanismo principal: alterações hormonais. Fatores preditores de surtos no pós-parto: a) número elevado de surtos nos anos pré-gravidez ou durante a gravidez; b) EDSS elevado; c) doente *naïve* de TMD, ou d) utilização prévia de fármacos com alta eficácia. A amamentação não tem efeito negativo na doença, tem efeito positivo se exclusiva.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

1) Pré-conceção

- Abordar tema da gravidez no momento do diagnóstico, particularmente nas doentes que vão iniciar TMD. Escolha do TMD adequada e segura para mulheres em idade fértil (por exemplo: evitar teriflunomida pelos riscos de teratogenicidade);

- Considerar decisão de gravidez num período em que a atividade de doença esteja reduzida.
- Assegurar suplementos de ácido fólico e ter atenção à correção do défice de vitamina D;
- Fertilidade dos doentes com EM não está diminuída pela doença ou tratamentos aprovados. Não existe maior risco de abortos espontâneos, cesarianas, partos prematuros ou anomalias de desenvolvimento;
- Na presença de infertilidade: a) contributo sintomas ou sequelas da doença? (por exemplo; disfunção sexual e fadiga); b) tratar sintomas emocionais ou psicológicos (por exemplo: antidepressivos), e c) técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) – informar do aumento do risco de surto após uso de agonistas da gonadotrofina coriônica humana (β -hCG) e aumento da taxa anualizada de surtos nos três meses após a utilização de técnicas de PMA, caso a gravidez não ocorra;
- Explicar que a EM é uma doença multifatorial para a qual contribuem fatores genéticos e ambientais (infecção pelo vírus Epstein Barr, tabagismo, défice vitamina D, obesidade na adolescência); risco de um doente com EM ter um filho com a doença é de 1,5 a 3% (a probabilidade será de 1 em cada 67, risco 20 vezes superior à população geral em países ocidentais);
- Não existe teste pré-natal que avalie o risco de transmissão de EM.

2) Durante a gravidez

- Informar o médico, assim que possível, da gravidez;
- Não é uma gravidez de risco; não interfere negativamente na progressão e no curso da doença;
- Recomendação usual: não efetuar TMD durante a gravidez. Plano partilhado entre médico e doente, definido pré-conceção, ou interromper a sua utilização assim que uma gravidez não planeada é confirmada (Tabela 1). Exceções se doença muito ativa com previsão de risco elevado de surtos durante a gravidez;
- TMD aceites como seguros durante a gravidez: acetato de glatirâmero; interferão β (em doentes selecionadas). Casos excecionais (formas muito ativas da doença): equacionada a manutenção de natalizumab (intervalo alargado de seis a oito semanas entre as tomas e até às 34 semanas); alternativa: usar como terapia de resgate em caso de reativação grave da doença. Alertar o obstetra e o neonatologista para o risco de anemia e trombocitopenia nos recém-nascidos;
- Restantes TMD: não usar durante a gravidez – suspender antes da conceção com períodos de *washout* adaptados de acordo com a respetiva semivida; fumarato de dimetilo pode ser considerado até confirmação de gravidez;
- Determinar atividade da doença com avaliação clínica regular, mínimo três em três meses. Evitar RM para monitorização da carga lesional durante a gravidez – realizar apenas se fundamental para decisão terapêutica. Administração de gadolínio está contraindicada;
- Sintomas podem agravar: fadiga, desequilíbrio, sintomas urinários, sobretudo no 3.º trimestre. Infecções do trato urinário frequentes na gravidez, com agravamento temporário da sintomatologia da EM. Comuns na fase final da gravidez: paralisia de Bell e neuropatias de compressão (síndrome do túnel cárpico, meralgia parestésica) – distinguir de surto;
- Sem contraindicação para qualquer tipo de parto ou analgesia/anestesia. Se sequelas importantes – paraparesia e/ou espasticidade grave dos membros inferiores e/

Tabela 1. Resumo das orientações de utilização na gravidez e amamentação dos tratamentos modificadores de doença aprovados na esclerose múltipla

TMD	Washout antes da concepção	Uso durante a gravidez	Uso durante a amamentação
Interferão β	Não necessário	Aceitável	Aceitável (avaliar risco/benefício)
Acetato de glatirâmero	Não necessário	Aceitável	Possivelmente aceitável (avaliar risco/benefício)
Teriflunomida	Suspender antes da concepção (procedimento de eliminação acelerada e manter contraceção até níveis plasmáticos < 0,02 mg/l)	Contraindicado	Contraindicado
Fumarato de dimetilo	Não necessário (considerar usar até gravidez confirmada)	Não recomendado	Não recomendado
Fingolimod	Suspender antes da concepção, manter contraceção dois meses	Não recomendado	Não recomendado
Natalizumab	Dependendo do nível de atividade da doença 1) Abordagem conservadora: suspender e manter contraceção 2-3 meses; 2) Abordagem ativa: manter até ao fim do segundo trimestre ou até às 34 semanas (testar β -hCG antes de cada infusão)	Não recomendado (pode ser considerado em doença muito ativa)	Não recomendado
Alemtizumab	Suspender antes da concepção, manter contraceção quatro meses	Não recomendado	Não recomendado
Ocrelizumab	Suspender antes da concepção, manter contraceção 12 meses	Não recomendado	Não recomendado
Cladribina	Suspender antes da concepção, manter contraceção seis meses	Não deve ser usado	Contraindicado
Siponimod	Suspender antes da concepção, manter contraceção pelo menos 10 dias	Não recomendado	Contraindicado
Ofatumumab	Suspender antes da concepção, manter contraceção seis meses	Não recomendado	Aceitável (avaliar risco/benefício)

ou disfunção vesical grave – discutir opções de parto vaginal instrumentado ou parto por cesariana;

- Surtos durante a gravidez: avaliar gravidade em termos de impacto funcional. Só tratar surtos incapacitantes: 1 g de metilprednisolona durante três a cinco dias, sem necessidade de esquema de desmame oral. Evitar sempre dexametasona – através a a placenta.

3) Pós-parto e amamentação

- Identificar fatores preditores de surtos após o parto;
- Decisão sobre amamentação e início de TMD após o parto – avaliar os riscos de atividade de doença, o desejo da mulher amamentar e fatores psicológicos e emocionais;

- Eficácia de imunoglobulinas ou pulsos de corticosteróides no controlo da doença no período pós-parto tem baixa evidência. Se risco elevado de surtos: ponderar iniciar TMD;
- Amamentação sem efeito negativo na doença. Se doente não estiver a efetuar TMD: aconselhar. Se doente a efetuar TMD: potencial risco de excreção dos fármacos no leite materno e escassez de formação sobre os riscos relacionados para recém-nascido. Exceções: interferão β , acetato de glatirâmero e ofatumumab (compatíveis com a amamentação);
- Risco aumentado de depressão pós-parto em doentes com EM;
- Surto durante período de amamentação: tratamento com bólus de metilprednisolona e amamentar duas a quatro horas após a perfusão (permitindo diminuir a quantidade de fármaco excretado no leite materno).

BIBLIOGRAFIA

1. Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
2. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(3):773-92.
3. Nguyen AL, Eastaugh A, van der Walt A, Jokubaitis VG. Pregnancy and multiple sclerosis: Clinical effects across the lifespan. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102360.
4. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tournaire P, Adeleine P, et al.; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127(Pt 6):1353-60.
5. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, Xiang AH, Wu J, Kerezsi EH, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020;94(18):e1939-e1949.
6. Batista S, Martins da Silva A, Sá MJ, Sousa L, De Sá J, Pedrosa R, et al. Recomendações sobre a Abordagem da Esclerose Múltipla na Gravidez, Parto e Pós-Parto: Posição de Consenso do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla. *Acta Med Port*. 2020;33(9):611-21.
7. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019;19(2):106-14.

Morte cerebral

MADALENA ROSÁRIO, MIGUEL RODRIGUES

Em Portugal, a morte cerebral corresponde à cessação irreversível das funções do tronco cerebral. O seu reconhecimento é importante na limitação do encarniçamento terapêutico, para além do aproveitamento de órgãos para eventual transplantação. Por isso, torna-se um ato de grande responsabilidade com repercussão médica, ética e legal, e consequências permanentes.

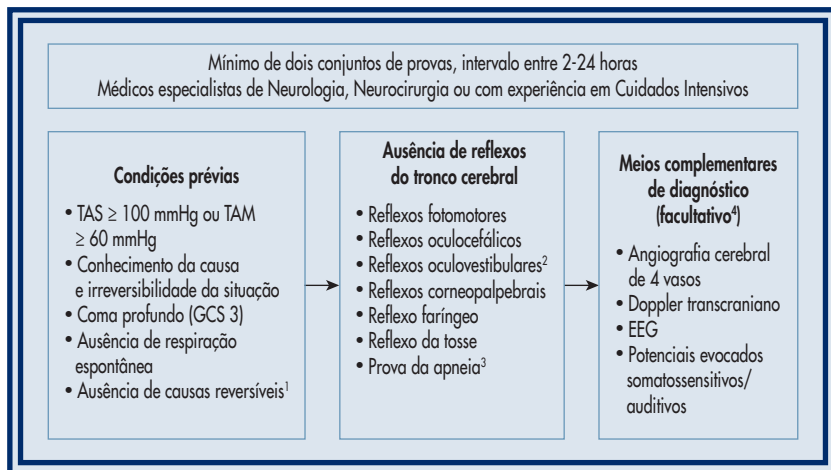
De acordo com a lei vigente, a verificação de morte cerebral em adultos requer a realização de, pelo menos, dois conjuntos de provas, com intervalo adequado à situação clínica (entre um mínimo de duas horas e 24 horas ou mais, especialmente em casos de anóxia cerebral pós-paragem cardíaca). Deve ter ocorrido tempo suficiente entre a lesão e o início das provas, de acordo com a opinião dos clínicos, para que não existam dúvidas sobre a irreversibilidade da situação clínica. As provas são feitas por médicos especialistas de Neurologia, Neurocirurgia ou médicos com experiência em Cuidados Intensivos, salvaguardando que nenhum dos médicos participantes pertença a equipas envolvidas no transplante de órgãos ou tecidos e, pelo menos, um não pertença à unidade ou serviço onde o doente está internado.

O diagnóstico de morte cerebral e as provas aplicadas são iminentemente clínicas. Obrigam à verificação de condições prévias, nomeadamente exclusão de outras causas reversíveis num doente em coma profundo sem respiração espontânea por uma causa conhecida e irreversível, e também à constatação da ausência de reflexos do tronco cerebral, onde se inclui a prova da apneia.

Um elemento de confusão frequente na avaliação destes doentes é a ocorrência de reflexos espinhais. Estes podem ter várias fenomenologias (mais frequentemente tripla retirada, flexão ou extensão dos dedos ou até ligeira rotação cefálica), embora sejam estereotipados no mesmo doente. Na sua definição, são tipicamente desencadeados por flexão cervical ou estímulos abaixo do pescoço, mas nunca acima.

Os exames complementares em doentes em morte cerebral não substituem a avaliação clínica, embora sejam fundamentais para determinar a doença de base e/ou clarificar a etiologia da morte, bem como para confirmar as condições prévias exigidas. Podem também ser importantes na impossibilidade de executar algumas das provas clínicas, caso os médicos responsáveis considerem necessário (por exemplo, doentes com traumatismo cervical, onde não é possível avaliar reflexos oculocefálicos).

Distinguem-se exames eletrofisiológicos, como EEG e potenciais evocados somatosensitivos e auditivos do tronco cerebral; e exames de avaliação da circulação cerebral,



¹Ausência de hipotermia (temperatura central $<$ 35 °C), alterações endócrino-metabólicas, agentes depressores do sistema nervoso central (garantir cinco semididas de agentes depressores do SNC, assumindo função hepática e renal normais), incluindo álcool e agentes bloqueadores neuromusculares.

²Garantir patência do canal auditivo externo e integridade da membrana do tímpano; posicionar a cabeça 30° acima do plano do leito; perfundir cada canal auditivo durante 60 segundos, com intervalo \geq 5 minutos entre cada lado, com pelo menos 20 ml de água fria através de uma seringa, avaliando os movimentos oculares extrínsecos.

³Pré-oxigenação FiO₂ 100% por 10 min; primeira gasimetria para confirmar normocápnia (PaCO₂ 35-45 mmHg); desconexão do ventilador mantendo oxigenação por sonda endotraqueal com O₂ 4-6 l/min; vigiar movimentos respiratórios durante 10 minutos; segunda gasimetria. Teste positivo se PaCO₂ final \geq 50 mmHg ou diferença para a primeira de, pelo menos, 10 mmHg, na ausência de esforço ventilatório, tosse ou abalos diafragmáticos. Suspender prova se se observar movimentos respiratórios, instabilidade hemodinâmica (TA sistólica \leq 100 mmHg ou TA média $<$ 60 mmHg apesar de inotrópicos/vasopressores), dessaturação (Sat O₂ $<$ 85% $>$ 30 segundos) ou arritmia instável.

⁴Na ausência de fatores conflitantes e contraindicações à avaliação dos vários reflexos do tronco cerebral, de acordo com decisão dos médicos avaliadores.

como angiografia cerebral de quatro vasos, angio-TC, cintigrafia de perfusão e Doppler transcraniano. Destes, os mais relevantes na prática clínica são os que documentam a ausência de circulação cerebral, ao serem os menos influenciados por fatores externos, entre os quais se destacam a angiografia cerebral e o Doppler transcraniano.

BIBLIOGRAFIA

1. Guia de diagnóstico de morte cerebral. Acta Médica Portuguesa, 1998;11:91-95
2. Declaração da Ordem dos Médicos, DR, I série, B, nº 235, 11/10/94
3. Elco F.M. Wijdicks, Panayiotis N. Varelas, Gary S. Gronseth, David M. Greer. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology Jun 2010, 74 (23) 1911-1918; DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e242a8
4. A Rabinstein. Coma and brain death. Continuum (Minneapolis) 2018;24(6, Neurocritical Care): 1708-1731
5. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA. 2020;324(11):1078-1097. doi:10.1001/jama.2020.11586