

PALESTRAS

001 – REFLEXÕES SOBRE NEUROLOGIA

Cardoso F

Professor Titular, Setor de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG

É uma honra aceitar o convite da Presidente da Sociedade Mineira de Neurologia, Dra. Elizabeth Comini, e da Comissão Organizadora para falar na abertura do XII Congresso Mineiro de Neurologia em Itajubá. Ao longo dessa apresentação farei reflexões sobre Neurologia em geral e, em seguida, discutirei pontos específicos da atuação do Neurologista fora e dentro do contexto acadêmico. Além de traçar diagnóstico, pretendo sugerir aos colegas neurologistas reunidos no Congresso metas que deveremos perseguir. O primeiro mal entendido relativo a Neurologia relaciona-se à sua confusão com Neurocirurgia. Todos sabemos que historicamente nós somos um ramo da Clínica Médica. O primeiro Professor de Neurologia, Jean Martin Charcot na França do século XIX, era um clínico geral que se interessou gradual e progressivamente pelas enfermidades do sistema nervoso. Em contra partida, os neurocirurgiões são estuário onde desembocaram cirurgias gerais que passaram a operar afecções do sistema nervoso. Infelizmente, no nosso país e, talvez em Minas Gerais em particular, perdura confusão grande sobre o papel de cada um desses profissionais. Dentre as causas para esse mal entendido, pode-se mencionar, genericamente, uma questão de mercado: há no Brasil número de neurocirurgiões espantosamente alto, que excede em muito a necessidade de nossa população por esse tipo de profissional. Esse excedente de profissionais faz com que eles passem a atuar em áreas correlatas, sobre neurologia clínica. Em Minas Gerais, em particular, essa situação reflete um “pecado original”: anormalmente, em nosso estado a Neurologia é muito jovem, tendo sido precedida pela Neurocirurgia da qual, de um modo geral, originou-se. Precisamos, a Sociedade Mineira de Neurologia e cada um de nós individualmente, nos empenhar com vigor na tarefa de educar colegas médicos, outros profissionais de saúde e, sobretudo, pacientes quanto ao papel único dos neurologistas. Essa necessidade decorre não primariamente do desejo de delimitar nosso mercado de trabalho, mas pelo fato de que somos neurologistas aqueles adequadamente treinados a lidar com enfermidades neurológicas. Essa razão é cada dia mais clara já que com o aumento acelerado do acúmulo de informações científicas sobre enfermidades neurológicas é impossível para profissionais de fora da área atuarem com o mínimo de proficiência necessária. Outro problema, em conexão com o descrito no parágrafo acima, é o avanço que outras áreas fazem sobre enfermidades estritamente neurológicas. Exemplos óbvios são o interesse de cardiologistas por doenças vasculares cerebrais; a geriatria debruçando-se sobre enfermidades neurológicas que afetam os idosos; os psiquiatras a cuidarem mais e mais de enfermos com transtornos de comportamentos e mesmo cognitivos. Nesse ponto é necessário deixar claro que não se trata de impedir qualquer profissional médico de cuidar de enfermos neurológicos. A questão central é ressaltar as especificidades da Neurologia. A primeira que me ocorre é nosso amor à anatomia. Penso que a maioria dos neurologistas inclinou-se em direção à especialidade quando se apaixonou por neuroanatomia. Uma segunda especificidade é o rigor cartesiano do raciocínio neurológico. Aqui é necessário voltar uma vez mais ao século XIX, mas não à França e sim à velha Albion. Embora criado por um otorrinolaringologista com experiência prévia como médico de bordo e que tinha interesse pelo Brasil (o livro *Mundo Perdido* passa-se na Amazônia), Sherlock Holmes exhibe o raciocínio típico do bom neurologista, com fidelidade absoluta às evidências. Aliás, outro exemplo da notável influência britânica em Minas Gerais, aqui reside um filho dileto desse grande detetive inglês, com quem tive e tenho o privilégio de travar conhecimento: José Teotônio de Oliveira. Refugiemo-nos nesse rigor lógico formal clínico e, como Ulisses, vedemos nossos ouvidos com cera de abelha e protejamo-nos do canto das sereias dos exames complementares. O afã tolo de solicitá-los *ad libitum* é uma das maiores ameaças que paira sobre nossa especialidade. A ressaltar que mesmo dentro da Neurologia, em todo o mundo, há ocorrência de desequilíbrio gerado por exames complementares: em todo o mundo, observa-se desvio de jovens neurologistas em treinamento em direção a subáreas onde existem exames complementares e procedimentos, com prejuízo de setores eminentemente clínicos. Vivamos no Império da Clínica! Sou otimista em crer que mantendo-nos fiéis às essas especificidades não teremos o que temer quanto ao nosso futuro. Nós que fazemos Neurologia no mundo acadêmico temos responsabilidade particularmente grande quanto à vitalidade e pujança da especialidade. Em primeiro lugar, parcela significativa, se não a maioria, dos neurologistas brasileiros é treinada em serviços acadêmicos. E aqui cabe dizer que as mudanças curriculares implementadas em grande número de universidades brasileiras reduziram drasticamente o tamanho da Neurologia nessas instituições. Cabe a nós lançarmos ação política para reverter essa situação. Um segundo aspecto é a relação entre o mundo acadêmico e o mundo profissional. A vida acadêmica é autônoma e não pode ser pautada por exigências circunstanciais. Não podemos, porém, isolarmo-nos em Torre de Ébano, insensíveis ao que se passa além muros. E há vários modos de mantermo-nos em contato com o mundo profissional. O primeiro é através da oferta de educação continuada que, em contraponto a outras fontes, não deve ser guiada por interesses comerciais. Mas o que é específico da vida universitária é a produção de saber. E aqui, uma vez mais, precisamos ser fiéis à nossa especificidade que é a pesquisa clínica. A ressaltar que pela uniformidade de critérios de avaliação, cursos aplicados, como o de Medicina, são pressionados a produzirem de modo semelhante àqueles de ciência pura. Precisamos resistir firmemente a esse movimento que, deixado solto, poderá destruir a Neurologia outras áreas clínicas no mundo universitário. Em 1993 começamos a seguir paciente com distonia generalizada, mais intensa na região cervical. Apesar da precariedade das opções terapêuticas, continuamos a segui-lo bem como a outros membros da família. Com a participação da Dra Sarah Camargos, demais membros de nossa equipe da UFMG e colaboração com o NIH e Queen Square, em 2008 descobrimos no cromossomo 2 um novo gene responsável por distonia-parkinsonismo generalizados de transmissão recessiva (DYT16). Penso que esse exemplo modesto ilustra a importância científica de se ser fiel à clínica.

002 – CEFALÉIAS PRIMÁRIAS: TRATAMENTO PROFILÁTICO

Jurno ME

Doutorando Universidade Federal Fluminense e Coordenador da Residência do Hospital Regional de Barbacena-FHEMIG

Introdução: A migrânea é uma das mais frequentes causas de cefaléia primárias e provoca grande impacto social e econômico na vida dos indivíduos (1,2,3). Apresenta uma prevalência anual de aproximadamente 18% em mulheres, 6% em homens(1,2). É caracterizada por variada combinação de alterações neurológicas, gastrointestinais e autonômicas (4,5) e seu diagnóstico é baseado nas características clínicas da dor e dos sintomas associados (6). O conhecimento dos principais tipos de cefaléias primárias, através de critérios bem estabelecidos e uma proposta terapêutica adequada com certeza trará uma melhoria importante na qualidade de vida dessas pessoas. Baseado nestes princípios decreveremos, a seguir, uma breve revisão sobre o tema.

Tratamento profilático: Com o intuito de elucidar quais seriam os diagnósticos dos pacientes encaminhados ao ambulatório de neurologia da F.M.U.S.P., Ferri-de-Barros e Nitrini (1996) evidenciaram que de 1815 pacientes encaminhados ao setor de neurologia, 72,89% deles realmente eram pacientes portadores de patologias neurológicas. Destes, 33,48% a queixa principal era de cefaléia, o que mostra a importância desse tema na prática diária (7). Em 2004, a Sociedade Brasileira de Cefaléia publicou a versão da segunda edição da Classificação Internacional das Cefaléias (8), que tem o intuito de padronizar a nomenclatura das patologias causadoras de dores cefálicas e, elaborar critérios diagnósticos para as mesmas. O conhecimento e a familiaridade no uso desta classificação é condição básica para o diagnóstico correto e tratamento das dores de cabeça. A classificação é dividida em 3 partes: - Cefaléias primárias: - Migrânea; - Cefaléia tipo tensional; - Cefaléia em salvas e outras trigêmino-autonômicas; - Outras cefaléias primárias; - Cefaléias secundárias: - Cefaléia atribuída a trauma cefálico e/ou cervical; - Cefaléia atribuída a doença vascular craniana; - Cefaléia atribuída a transtorno intracraniano não-vascular; - Cefaléia atribuída a uma substância ou a sua retirada; - Cefaléia atribuída à infecção; - Cefaléia atribuída a transtorno da homeostase; - Cefaléia ou dor facial atribuída a transtorno do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios da face, dentes, boca ou outras estruturas faciais ou cranianas; - Cefaléia atribuída a transtorno psiquiátrico; - Neuralgias cranianas, dor facial primária e central e outras cefaléias; - Neuralgias cranianas e causas centrais de dor facial; - Outras cefaléias, neuralgias cranianas e dor facial primária ou central. Conforme citado por Speciali e Farias da Silva (2), não obstante o extraordinário avanço tecnológico obtido nas últimas décadas, a anamnese é, ainda hoje, insubstituível. Mesmo porque, para as cefaléias ditas primárias, que engloba a migrânea e a cefaléia tipo tensional, e que são as mais frequentes na prática diária do neurologista, não existe nenhum exame complementar capaz de confirmar ou, ao contrário, de afastar o diagnóstico clinicamente elaborado. As características presentes entre migrânea e a cefaléia tipo tensional, que seguramente são as maiores representantes do grupo das cefaléias primárias são bastante distintas e, podem ser resumidas no quadro 1, conforme os critérios diagnósticos contemplados na Classificação Internacional das Cefaléias (8).

Quadro 1 - Diagnóstico diferencial entre migrânea e cefaléia tipo tensional

	Enxaqueca	Cefaléia Tipo Tensional
Duração da Crise:	4 a 72 horas	30 min a 7 dias
Características: (pelo menos duas)	Unilateral Intensidade moderada ou forte Pulsátil Atividade física piora a dor	Bilateral Intensidade fraca ou moderada Em pressão ou aperto Atividade física não altera a dor
Associada a:	Náusea e/ou Vômito E/OU Fotofobia e Fonofobia	Fotofobia OU Fonofobia; Ausência de náusea ou vômito
Sinais de Moléstia:	Ausentes	Ausentes

Modificado de: The International Classification of Headache Disorders. Second Edition. Olesen J. Edt. Cephalalgia, 24 (suppl 1): 2004.

Além do conhecimento das características clínicas das cefaléias é aconselhável o acompanhamento do tratamento profilático através de diários onde o paciente registra a evolução da frequência e intensidade de suas dores de cabeça. Deve-se atentar que: a) 24% dos migranosos padecem mais de quatro crises/mês; b) em 50% dos migranosos, a crise provoca grande diminuição das atividades; c) 85% apresentam em determinadas épocas crises muito intensas. Esses fatos justificariam a introdução de tratamento profilático, semelhantemente ao que se procede em outras áreas médicas, como epilepsia, hipertensão e depressão. Ao se optar pelo início de medicação profilática, considerar que: a) esta será usada por meses ou anos, sua indicação, portanto, deve ser bem estabelecida; b) a profilaxia deve ser evitada caso a paciente deseje engravidar; alguns autores recomendam que se utilize um método contraceptivo eficaz quando se for instituir tratamento profilático; c) migranosos são mais sensíveis aos efeitos colaterais. Ao usar medicação profilática, visa-se elevar o limiar de ativação do processo migranoso com as seguintes estratégias: a) Diminuindo a ativação do centro gerador de migrânea; b) Aumentando a antinocicepção central; c) Aumentando o limiar para a depressão alastrante; d) Estabilizando o sensível sistema nervoso migranoso alterando o tônus simpático ou serotoninérgicos (2). Os objetivos do tratamento preventivo são reduzir a frequência, duração ou da gravidade dos ataques; melhorar a resposta ao tratamento no ataque agudo e a função laborativa do paciente. As medicações preventivas com eficácia melhor são os beta-bloqueadores, a amitríptilina, divalproato e topiramato. A escolha de uma droga será feita com base em sua eficácia comprovada, o conhecimento do médico, os efeitos adversos da droga, a preferência do paciente e a presença de comorbidades(9). Os bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido amplamente utilizados na profilaxia da migrânea. Seu mecanismo exato de ação não está totalmente esclarecido. Aqueles que possuem eficácia comprovada na migrânea são: propranolol, atenolol, nadolol e metoprolol. As doses habituais de propranolol variam de 40 a 240 mg/dia e as de atenolol de 25 a 250 mg/dia. Os antidepressivos tricíclicos têm eficácia comprovada por vários estudos e admite-se que ajam por inibir a recaptção da serotonina e noradrenalina. Sua ação antimigranosa independe da ação antidepressiva. Essas drogas são particularmente úteis na migrânea associada a sintomas depressivos, insônia, abuso de analgésicos e ergóticos, alta frequência de crises e cefaléia do tipo tensional. Até o momento, não há dados convincentes para a indicação de inibidores seletivos da recaptção da serotonina na profilaxia da migrânea. Os principais representantes são a amitríptilina (12,5 a 75 mg/dia) e a nortríptilina (10 a 75 mg/dia). Os bloqueadores dos canais de cálcio são um grupo heterogêneo de substâncias das quais somente a flunarizina tem atividade antimigranosa bem comprovada, especialmente para uso em crianças, da dose de 5 a 10 mg. Quanto aos antagonistas serotoninérgicos, o primeiro grupo de medicações eficazes para a profilaxia da migrânea foi o dos antagonistas serotoninérgicos. Os principais fármacos deste grupo são metisergida, pizotifeno e ciproptadina, esta última particularmente utilizada na infância. A dose habitual de uso nesta faixa etária é de 1,5 a 3,0 mg ao dia. Embora a metisergida seja muito eficaz, seus efeitos adversos exigem particular atenção no seu uso(10). Os anticonvulsivantes são cada vez mais recomendados para a prevenção das crises migranosas. Os representantes deste grupo com maior eficácia e, que tem sido mais amplamente utilizados são o topiramato, na dose de 25 a 200 mg ao dia e o divalproato, na dose de 500 a 1500 mg ao dia. Com exceção do ácido valpróico, e do topiramato, os outros anticonvulsivantes podem interferir substancialmente com a eficácia dos contraceptivos orais. Vale lembrar que o divalproato é formalmente não recomendado para o período da gravidez (9). Concluindo, acreditamos que o tratamento profilático das cefaléias, em especial da migrânea, deva ser discutido com o seu paciente e individualizado para cada pessoa, com base especialmente firmada na anamnese bem feita e na construção de um bom relacionamento médico-paciente.

Referências: 1. Olesen J, Tfelt-Hansen P e Welch KMA. *The Headaches*. Raven Press,1993. 2. Speciali JG, Farias da Silva W. *Cefaléias*. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. 3. Goadsby PJ, Lipton RB e Ferrari MD. *Migraine – current understanding and treatment*. New England Journal of Medicine. January 24, 2002; 346:257-70. 4. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia*; 1997;17: 67-72. 5. Krymchantowski AV, Moreira Filho PF. *Atualização no Tratamento Profilático das Migrêneas*. Arq. Neuro-psiquiatr. 1999; 57(2B), 513-19. 6. Silberstein SD, Goadsby PJ – *Migraine: preventive treatment*. *Cephalalgia*; 2002, 22: 491-512. 7. Ferri-de-Barros, JE; Nitrini, R. *O que o neurologista atende?* Arq. Bras. Neuro-psiquiatr. 54 – 637-44, 1996. 8. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition – ICHD II. 9. Silberstein, SD. *Preventive Migraine Treatment*. *Neurol Clin* 27 (2009) 429–443. 10. RECOMEN-DAÇÕES PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA - Consenso da Sociedade Brasileira de Cefaléia. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(1):159-169.

003 – CEFALEIA CRÔNICA DIÁRIA: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Silva Jr AA

Médico assistente do Ambulatório de Cefaléias do Hospital das Clínicas de Minas Gerais (UFMG). Professor de Neurologia - Unifenas-BH

A cefaleia crônica diária (CCD) trata-se de uma síndrome definida como, presença de dor de mais de 15 dias por mês, há pelo menos três meses. Representa a principal demanda por atendimento em centros terciários. Tem como causas principais alguns tipos de cefaleias primárias (causas secundárias devem ser sistematicamente afastadas). Dentre elas destaca-se a migrânea (enxaqueca), que na forma clássica evolui com episódios de cefaleia intensa com intervalos livres de dor, dando lugar a uma dor mais leve e diária entremeada por episódios de dor mais intensa, nos quais manifestações clínicas típicas como a náusea e as fobias neurosensoriais ressurgem (migrânea crônica). Diferenciar este quadro de outra causa, a cefaléia do tipo tensional crônica costuma não ser simples, principalmente se há a presença de uso excessivo de analgésicos. Na realidade está prática é considerada uma causa secundária de CCD, sendo denominada como cefaleia atribuída ao uso excessivo de medicação. Na abordagem diagnóstica dos casos, também se faz necessária a avaliação da presença de dois tipos comuns de comorbidades: os transtornos psiquiátricos e as disfunções têmporo-mandibulares (DTM). No que tange ao primeiro tipo de comorbidade existem várias condições envolvidas, destacando-se os transtornos de humor (principalmente a depressão) e os transtornos ansiosos. Mas vale ressaltar que em alguns casos, a magnitude do envolvimento psíquico representa um fator limitante quanto ao prognóstico. Trata-se dos transtornos de personalidade, principalmente dos tipos histriônico e borderline. Nestes casos as medidas terapêuticas costumam ser infrutíferas levando a peregrinação por vários médicos. No outro campo das comorbidades encontram-se as DTM. Diferente do que parece, as principais afecções envolvidas não são propriamente disfunções da articulação têmporo-mandibular e sim da musculatura mastigatória. Portanto a abordagem inicial dos casos de CCD deve ser feita preferencialmente de forma transdisciplinar (neurologista, psiquiatra, dentista e fisioterapeuta). Já a abordagem terapêutica tem três pilares: medidas gerais, analgesia e profilaxia. As medidas mais importantes são a orientação quanto ao diagnóstico (a maior parte dos casos não tem marcador biológico e se o paciente não entende o que tem, costuma não aderir ao tratamento). Além desta também merecem destaque a prática de atividade física aeróbica regular e a identificação de fatores desencadeantes (falta de sono, jejum prolongado, stress, fatores alimentares, menstruação, entre outros). Vale ressaltar que estabelecimento de vínculo terapêutico entre o médico e o paciente é crucial para que estas medidas sejam efetivas. Quando estabelecido, cabe ainda ao médico orientar ao paciente que reflita sobre seu estilo de vida e discuta com ele a indicação de psicoterapia. O segundo pilar refere-se à analgesia. Na verdade trata-se de um paradoxo, já que o uso de analgésicos mais de dez dias por mês pode por si só pode cronificar a dor. Portanto quando o uso abusivo está presente, deve-se orientar a suspensão do uso de analgésicos por cinco dias (neste período pode-se utilizar corticoesteróides para alívio da dor por rebote). Após este período o paciente é orientado a utilizar precocemente, mas não mais que duas vezes por semana, os medicamentos mais adequados para seu quadro. Destacam-se entre eles, no modelo de politerapia racional, os anti-inflamatórios não esteroidais associados aos triptanos em detrimento aos analgésicos combinados que contém ergotamina. Isto porque o uso abusivo desta classe de medicamentos tem sido uma verdadeira epidemia na comunidade brasileira. Quanto à analgesia cabe destacar que sua utilização deve ser rigorosamente monitorada pela marcação em diário de dor. Finalmente chega-se ao terceiro pilar, a profilaxia. Esta deve ser instituída nos casos em que as crises estão presentes mais que duas vezes por mês ou nos casos em que as crises são muito intensas e não respondem adequadamente a analgesia. As medicações profiláticas podem ser divididas de forma didática em três grupos. O primeiro compõe-se das formulações terapêuticas clássicas: antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores e flunarizina (esta tem sido cada vez menos utilizada pelos inúmeros efeitos colaterais). No segundo grupo encontra-se os neuromoduladores (divalproato de sódio e topiramato). Já no terceiro grupo estão presentes o pizotifeno e a metisergida. Esta medicação tem sido cada vez mais utilizada. Na realidade é uma das poucas drogas profiláticas específicas para a migrânea. No passado foi utilizada em altas doses e houve relato de casos de fibrose retroperitoneal. Mas nas duas últimas décadas tem-se adotado o uso de doses mais baixas e com intervalos de 30 dias de suspensão a cada seis meses, o que tem mostrado certa segurança. Na instituição da profilaxia deve-se inicialmente tentar o uso de apenas uma classe terapêutica (monoterapia). Esta prática, quando adotada junto ao seguimento das medidas gerais e da suspensão do uso de abusivo de analgésicos, costuma ser eficiente. Na prática uma parcela importante dos pacientes acabam demandando a associação de pelo menos duas classes terapêuticas (nortriptilina e atenolol, por exemplo). Trata-se de uma estratégia eficaz amplamente utilizada em centros de referência. A resposta terapêutica depende da combinação da observância de vários fatores: diagnóstico correto (causas secundárias devem ser afastadas de forma irrefutável), detecção e abordagem de eventuais comorbidades, bem como a adesão dos três pilares do tratamento. Os casos refratários têm em boa parte a presença de comorbidades psiquiátricas mais complexas (transtornos de personalidade) e a manutenção do uso abusivo de analgésicos.

Referências: 1. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. *Neurology* 2005;65(10):1556-1561. 2. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, Silberstein SD, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004;63(3):427-435. 3. Society. HCSotIH. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-149. 4. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord* 1992;6(4):301-355. 5. Breslau N, Andreski P. Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. *Headache* 1995;35(7):382-386. 6. Silva-Jr AA, Krymchantowski AV, Filho PM, Vasconcelos LPB, Gomez RS, Teixeira AL. Prevalence of headache on the entire population of a small city in Brazil. *Headache* 2009;in press.

Mendes MFS

Neurologista dos Hospitais Madre Teresa e Felício Rocho – Belo Horizonte

As epilepsias originadas no lobo temporal constituem a maioria das epilepsias focais, são as mais conhecidas e com maior benefício de cirurgia. As epilepsias extratemporais formam um grupo que difere em muitas características das epilepsias temporais. São classificadas pelo local presumido de origem das crises: frontal, parietal, occipital, podendo haver frequentemente sobreposição territorial. As crises epiléticas extratemporais são mais difíceis de localizar pela semiologia ictal somente, mas modernas técnicas de neuroimagem e a monitorização prolongada com vídeo-EEG ajudam em sua caracterização. Características clínicas: **CRISES FRONTAIS:** Em 1992 Bancaud e Tailarach tentaram classificar as epilepsias frontais nos seguintes subtipos, baseando-se em anatomia, EEG e características clínicas: 1. Crises de área rolândica – caracterizadas por atividade motora clônica focal, podendo haver marcha jacksoniana. 2. Crises do giro frontal inferior – há parada na fala, movimentos tônicos ou clônicos de músculos do ângulo da boca, sintomas autonômicos, salivação, afasia, disartria. 3. Crises frontais mesiais intermediárias – na maioria dos casos, ocorrem fenômenos motores exuberantes, com freqüente generalização secundária. Também ocorrem sintomas autonômicos. 4. Crises frontais dorsolaterais – difíceis de caracterizar. Presentes versão ocular e cefálica tônicas. 5. Crises do giro do cíngulo – Ocorrem gritos, medo intenso, verbalização vigorosa e agressiva e sintomas autonômicos. 6. Crises de área motora suplementar – Manifestadas com posturas tônicas assimétricas de extremidades. 7. Crises frontopolares – difíceis de caracterizar. Há Staring, abertura ocular, comportamentos complexos. 8. Crises orbitofrontais – Apresentam-se com alucinações olfatórias, sintomas viscerais. As crises do lobo frontal também podem ser agrupadas em três grandes categorias: 1. Crises focais clônicas motoras – há abalos clônicos unilaterais que às vezes se propagam, numa marcha jacksoniana, pelo envolvimento de áreas contíguas. Em geral não há perda de consciência. Refletem ativação de área motora primária. 2. Crises tônicas assimétricas – em geral significam envolvimento de área motora suplementar. Há súbita postura tônica de extremidades, com desvio cefálico. As manifestações variam, mas frequentemente se apresentam como postura de esgrimista, com extensão e elevação do braço e versão cefálica contralaterais ao local de início da crise. Pode também haver vocalização, em geral de vogais ou parada da fala. A perna pode estar fletida ou rígida. No início alguns pacientes têm sintomas sensitivo subjetivo e no fim, clônias de extremidades. A crise pode evoluir com generalização secundária, mas com pós-ictal curto. Os eventos duram em geral 10 a 40 segundos. 3. Crises parciais complexas do lobo frontal – são crises breves, frequentemente em *cluster*, sem região específica de origem. Há perda de consciência, automatismos motores vigorosos, como andar de bicicleta ou batimentos de braços. As vezes esses movimentos podem parecer pouco organizados ou voluntários e ocasionalmente são erroneamente identificados como psicogênicos. Não há proeminente postura tônica. Em geral a duração é de menos de um minuto, com pouca confusão após. É importante frisar que esses padrões clínicos frequentemente falham na localização correta sublobar dentro do lobo frontal. E que essas características clínicas frequentemente refletem propagação da atividade ictal vinda de locais distantes para as regiões que produzem síndromes clínicas específicas. **CRISES PARIETAIS:** Têm sintomatologia pouco compreendida. Nenhuma área se relaciona a sintoma clínico específico. Em geral crises do lobo parietal se iniciam com auras, mais tipicamente parestesias, fraquezas, “agulhadas” contralaterais, mas também com dor e sensações térmicas. Também são descritos distúrbios de imagem corporal, vertigem, sintomas motores negativos, afasia, alucinações auditivas e gustativas e até mesmo aura epigástrica e amaurose. **CRISES OCCIPITAIS:** Alguns sintomas e sinais refletem origem no lobo occipital, enquanto outros são indicativos de propagação para regiões anteriores, acima ou abaixo da fissura sylviana. As manifestações da propagação muitas vezes são a característica proeminente da crise. As auras occipitais mais comuns são alucinações visuais elementares, coloridas ou acromáticas, estáticas ou em movimento. Também podem ocorrer amaurose ictal, em geral bilateral, sensações de deslocamento do globo ocular, sem movimentação detectável, desvio ocular tônico ou clônico. Se as crises se propagam superiormente podem ocorrer sintomas somato-sensitivos e se se propagam inferiormente, pode haver crise com semiologia típica do lobo temporal. Características eletroencefalográficas: Vários tipos de Eletroencefalogramas (EEGs) interictais podem ser vistos em pacientes com epilepsia extratemporal: 1. Descargas interictais focais no local de origem da crise – em geral ocorrem quando a epilepsia é lesional, ou quando a origem é de área motora suplementar ou frontal dorsolateral. A preponderância das descargas focais também refletem a patologia subjacente. São, por exemplo, mais freqüentes em casos de malformações que de tumores. Em displasias corticais se apresentam de forma rítmica, repetitiva. São pouco registradas em epilepsias occipitais (estima-se que em torno de 17%) e parietais (9%). 2. Descargas interictais regionais, lateralizadas, mas pouco localizadas – úteis para demonstrar lateralização e para alertar presença de epilepsia extratemporal em vez de temporal. 3. Descargas multifocais ou falsamente localizatórias – há descargas completamente discordantes do local de origem da crise, podendo gerar confusões. Ocorrem principalmente em epilepsias occipitais ou frontais operculares ou orbitofrontais, com os paroxismos aparecendo em regiões temporais. Descargas multifocais podem ser vistas particularmente em epilepsia frontal mesial ou malformações como a síndrome perisylviana bilateral congênita. 4. Descargas bilaterais, síncronas, generalizadas – ocorrem em epilepsias frontais inferiores ou parassagitais, mas também em lesões posteriores. 5. Ausência de descargas – uma característica freqüente de epilepsias extratemporais. A análise das EEGráficas ictais também pode ser dificultada por vários fatores. O mais importante é a grande área da zona epileptogênica. Muitas vezes há alterações ictais difusamente distribuídas, às vezes lateralizadas ou com acentuação focal, sem padrão mais localizado. Ausência de alterações EEGráficas ictais também podem ocorrer, em geral com crises frontais mesiais ou motoras jacksonianas. Em epilepsias frontais podem-se ainda registrar descarga ictal generalizada síncrona ou padrão eletrodecremental difuso ou atividade rápida rítmica focal. Apesar das dificuldades, lateralização das crises extratemporais é possível em 47 a 65% das epilepsias frontais, comparando com 76 a 83% das epilepsias temporais. A localização, entretanto, frequentemente requer algum tipo de monitorização invasiva, particularmente quando nenhuma lesão estrutural está presente nos exames de neuroimagem.

Referências: 1. Kutsy, R.I. Focal extratemporal epilepsy: clinical features, EEG patterns and surgical approach. Review – Journal of the Neurological Sciences 1999; 166: 1-15. 2. Kuzniecky, R.I. & Jackson, G. D. Extra-temporal Lobe Epilepsy. In: Kuzniecky, R.I. & Jackson, G.D. editors, Magnetic Resonance in Epilepsy, Elsevier Academic Press, 2005, pp. 177-196. 3. Bleasel, A.F. Mesial Frontal Lobe Epilepsy. In: Luders, H.O. & Comair, Y. G., editors. Epilepsy Surgery, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 119-133. 4. Garcia, P.A & Laxer, K. D. Lateral Frontal Lobe Epilepsy. In: Luders, H.O. & Comair, Y. G., editors. Epilepsy Surgery, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 111-118. 5. Geller, E. B. & Heverly, D. Surgically Remediable Syndromes: Parieto-occipital Epilepsy. In: Luders, H.O. & Comair, Y. G., editors. Epilepsy Surgery, second edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp.135-139.

005 – EPILEPSIAS EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Santos MCV

Santa Casa de Belo Horizonte

Define-se Epilepsia como um tipo de disfunção cerebral caracterizada clinicamente por crises epiléticas com tendência a se repetirem ao longo da vida do paciente. Essas crises refletem uma atividade elétrica anormal, de início súbito, acometendo uma ou mais áreas do córtex cerebral. Aproximadamente todos os tipos de crises epiléticas ocorrem devido à predominância da excitação sobre a inibição no sistema nervoso central, exceção para as crises de ausência. De maneira geral 70% dos pacientes epiléticos têm suas crises controladas com drogas antiepiléticas (DAE). Algumas situações são chamadas especiais no tratamento medicamentoso de um grupo de pessoas com epilepsia. Serão abordados aqui, de forma simplificada, peculiaridades na apresentação e tratamento de mulheres epiléticas em idade fértil, gestantes, teratogenicidade, mulheres epiléticas durante a fase de amamentação e idosos. **Epilepsia nas mulheres em idade fértil, gestantes, teratogenicidade e amamentação:** Anticoncepcionais orais (ACO) apresentam eficácia diminuída em mulheres usando DAE, especialmente aquelas indutoras de enzima hepática. Se na população geral estima-se que a falha desse método anticoncepcional seja de 1%, nas mulheres em idade fértil e em uso de drogas antiepiléticas indutoras pode atingir a faixa de 8.0%. Como recomendações orienta-se o uso de ACO com maior concentração de estradiol (50 ug como mínimo), além de associar outro método anticoncepcional (método de barreira, p.ex) e, se possível, não usar DAE indutora. Apesar de um aumento do risco de malformações fetais, a maioria dos recém-nascidos de mães epiléticas em uso de DAE não apresentará malformações e terá um desenvolvimento normal. De acordo com recente publicação da Academia Americana de Neurologia, em uma revisão baseada em evidências, é provável que o valproato, como parte de uma politerapia, e é possível que como monoterapia, contribua para o desenvolvimento de malformações congênitas maiores. A politerapia com DAE, provavelmente, contribui para o desenvolvimento de malformações congênitas maiores e a redução da evolução cognitiva, em comparação à monoterapia. Possivelmente a exposição intrauterina à monoterapia com valproato reduza a evolução cognitiva, e a monoterapia, com fenitoína ou fenobarbital, possivelmente reduza os resultados cognitivos. De acordo com essa mesma publicação, recém-nascidos nascidos de mulheres com epilepsia, que receberam drogas antiepiléticas, apresentam provavelmente maior risco de serem pequenos para a idade gestacional. Aconselha-se evitar valproato e politerapia com DAE, durante o primeiro trimestre da gravidez, se possível, para diminuir o risco de malformações congênitas maiores. Deve ser considerado evitar, também se possível, valproato e politerapia com drogas antiepiléticas, durante toda a gravidez, assim como fenitoína e fenobarbital para prevenir redução na evolução cognitiva. A suplementação com ácido fólico deve ser recomendada antes da concepção, na dose de 2,5 a 5,0 mg/dia. Amamentação é segura e deve também ser recomendada. Os benefícios da amamentação são significativamente maiores que os riscos. **Epilepsia no idoso:** Epilepsia no idoso quando comparada a adultos jovens difere em etiologia, apresentação clínica e prognóstico, sendo os idosos mais propensos que adultos jovens a apresentar crises secundárias ou não a transtornos agudos. As crises mais comuns são as do tipo parciais complexas, porém, menos comumente se observam auras ou quando presentes são inespecíficas como tonteiras, por exemplo. O período pós-ictal, de maneira geral, é mais prolongado e observam-se menos automatismos. A etiologia mais comum é a doença cérebro-vascular, o diagnóstico diferencial é extenso englobando várias alterações cardíco-vasculares, medicamentosas, metabólicas e de transtornos do sono que também levam a alteração da consciência ou a distúrbios de comportamento transitórios. O controle é satisfatório em 80% dos casos e a escolha do medicamento deverá ser orientada pelo tipo de crise apresentada, peculiaridades de interação medicamentosa com outras drogas que comumente os idosos fazem uso, além de levar-se em consideração as alterações metabólicas próprias dessa faixa etária. Lamotrigina, gabapentina e carbamazepina são consideradas as drogas de escolha para o tratamento, sendo que estudos clínicos randomizados sugerem que lamotrigina e gabapentina seriam melhores toleradas que carbamazepina.

Referências: 1. Management issues for women with Epilepsy – focus on pregnancy (na evidence-based review). II. Teratogenesis and perinatal outcomes (Epilepsia, 2009;50 (5):1237-46. 2. Management issues for women with Epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Epilepsia. 2009; 50(5): 1247-55. 3. Epileptic disorders in pregnancy: an overview. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2008,20:557-562. 4. Epilepsy in the Elderly People. BMJ, 2005; 331; 1317-1322. 5. Epileptic fits and epilepsy in the elderly: general reflections, specific issues and therapeutics implications. Clinical Neurology and Neurosurgery. 109 (2007), 727-743

Maia DP

Mestre em Ciências da Saúde pela UFMG. Professora assistente do Departamento de Clínica Médica (disciplina de Neurologia) da Faculdade de Medicina da UFMG

A doença de Parkinson (DP), descrita em 1817 por James Parkinson, é uma doença neurodegenerativa caracterizada clinicamente por sintomas motores, principalmente bradicinesia, e sintomas não motores. Sua etiologia permanece indefinida, embora se saiba que há o envolvimento de fatores genéticos e ambientais. A DP tem prevalência aproximada de 1% em indivíduos com mais de 65 anos de idade e seu diagnóstico é baseado em critérios clínicos, pois não existem marcadores biológicos para a patologia. Assim, o diagnóstico definitivo apenas é possível através do estudo anatomopatológico que evidencia degeneração preferencial dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra associada a inclusões citoplasmáticas eosinofílicas de agregados proteicos, os chamados corpos de Lewy. Clinicamente, a DP se manifesta através dos chamados sinais cardianis que são bradicinesia, tremor de repouso, rigidez e instabilidade postural. O paciente apresenta, então uma marcha típica, com passos curtos, flexão do tronco e tendência a quedas, tremor de repouso mais proeminente nos membros superiores, rigidez e manifestações da bradicinesia, como a hipomímia facial. Sintomas não motores também estão presentes, sendo os mais comuns os distúrbios do sono, distúrbios sensitivos, declínio cognitivo e depressão. Os sintomas são progressivos e vão gradualmente comprometendo a capacidade funcional do indivíduo, diminuindo a sua qualidade de vida. O interesse por uma terapia eficaz para os pacientes parkinsonianos é antiga. No início do século passado a atropina foi a primeira medicação a ser usada na tentativa de controle dos sintomas. Desde então várias terapias tem sido desenvolvidas e utilizadas no manejo clínico da doença. O nosso objetivo será descrever as possibilidades de tratamento disponíveis na atualidade para controle dos sintomas da DP. De forma prática o tratamento da DP pode ser dividido em sintomático, neuroprotetor e restaurador. A terapia sintomática tem como objetivo aliviar os sintomas do paciente para proporcionar-lhe boa qualidade de vida, mantendo-o independente para a realização das suas atividades habituais. Realizada através de medicações diversas, intervenção cirúrgica, além de fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e suporte nutricional esta é a forma de abordagem terapêutica realizada nos dias atuais. O tratamento medicamentoso é o mais comum e o mais eficaz. A maioria das drogas disponíveis visam corrigir a deficiência dopaminérgica no circuito nigro-estriatal, principal característica patológica da doença. É a chamada terapia dopaminérgica e fazem parte deste grupo a levodopa (ldopa) e os agonistas dopaminérgicos (DA). A ldopa é, desde a sua descoberta há cerca de 40 anos, a droga com melhor efeito sintomático. Entretanto, as complicações motoras associadas a ldopa as chamadas discinesias e flutuações são fatores limitantes ao uso disseminado desta medicação. Como opção terapêutica surgiu então os agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pramipexole, ronipirole, apomorfina, etc) que são drogas com efeito dopaminérgico satisfatório, capazes de proporcionar melhora sintomática. Os fatores limitantes ao uso do DA são os potenciais efeitos colaterais: alteração comportamental, sintomas psicóticos, intolerância gastrointestinal, fibrose de serosas, dentre outros. Alguns destes efeitos indesejáveis foram controlados nas formulações mais recentes nas quais os DA não são derivados da ergotamina e nas novas formas de administração com o advento do DA transdérmico. O alto custo destas medicações também são fatores que limitam seu uso. A terapia não dopaminérgica é realizada através de drogas que são usadas associadas a ldopa ou isoladamente. Parte destas drogas possuem efeitos sintomáticos próprios podendo ser utilizadas em monoterapia, como é o caso dos IMAOB (selegilina e rasagilina), dos anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil) e dos antiglutamatérgicos (amantadina). Já os inibidores da catecol-orto-metil-transferase (ICOMT), o entacapone e o tolcapone, devem sempre ser utilizados em associação a ldopa, pois agem interferindo na farmacodinâmica da ldopa. Apesar da melhora sintomática evidente proporcionada pelos medicamentos, principalmente dos sintomas motores e nos primeiros anos de doença, a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença ainda continuam muito inferiores aos indivíduos saudáveis de mesma idade. O tratamento cirúrgico na DP tem sido desenvolvido desde o início do século passado, sempre alternando períodos de menor com períodos de maior interesse no procedimento pela classe médica. As duas possibilidades cirúrgicas atuais são as cirurgias ablativas ou as de estimulação cerebral profunda. O principal sítio anatômico de estimulação tem sido o núcleo subtalâmico. São procedimentos de maior complexidade, que requerem experiência do cirurgião, de um neurofisiologista para localização precisa do ponto de colocação dos eletrodos e de um profissional capacitado para regular o marcapasso. Além disto, o alto custo é um fator que limita o procedimento no nosso meio. As cirurgias ablativas são mais antigas, mas com boa eficácia. O tálamo é o alvo quando se busca um melhor controle dos tremores enquanto o globo pálido é lesado na busca de controle das discinesias incapacitantes. A terapia neuroprotetora visa retardar a degeneração neuronal, impedindo a progressão da DP. Entretanto, apesar de inúmeros estudos terem avaliado o potencial neuroprotetor de vários medicamentos, os resultados não permitem a confirmação deste efeito. Estudos desta natureza foram realizados com inibidores da MAOB (selegilina e rasagilina), com alguns agonistas dopaminérgicos como o pramipexole e com a levodopa, mas nenhum deles foi conclusivo a ponto de permitir a indicação de qualquer ação terapêutica com esta finalidade. O tratamento restaurador na DP é definido como aquele capaz de substituir os neurônios (principalmente os dopaminérgicos) perdidos. Até o momento, os estudos com transplante de células mesencefálicas fetais e com fatores neurotróficos não demonstraram melhora clínica significativa. Portanto, a DP permanece como uma doença neurodegenerativa, de etiologia indefinida e diagnóstico clínico. Seu tratamento é apenas sintomático e o manejo das várias medicações disponíveis requerem experiência clínica. Várias pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de se encontrar formas de retardar a perda neuronal, ou mesmo, restaurar a função cerebral perdida, mas sem sucesso até o momento.

Referências: 1. Goetz CG, Koller W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease:2001 to 2004. *Mov Disor* 2005;20(5):523-539. 2. Pharmacological Management of Parkinson's disease by Eduardo Tolosa and Regina Katzenschlager in *Parkinson's disease and movement disorders*. Editors: Joseph Jankovic and Eduardo Tolosa 5th edition, 2007.

007 – AVANÇOS EM NEUROGENÉTICA APLICADOS AOS DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Camargos ST

Mestre em Ciências da Saúde pela UFMG. Professora assistente do Departamento de Clínica Médica (disciplina de Neurologia) da Faculdade de Medicina da UFMG

Doença de Parkinson: O componente familiar na DP foi descrito inicialmente por Leroux em 1880, embora esse fato seja também atribuído a Gowers em 1900. Aproximadamente 10% dos casos de DP têm padrão de herança familiar. Genes causadores de DP são identificados em 2 a 3% de todos os casos. Há clara evidência de que fatores etiológicos variam na dependência de contexto geográfico e hereditário. Formas monogênicas de DP e suas respectivas mutações podem variar consideravelmente entre populações. A teoria mais aceita atualmente é a de que a degeneração nigral com formação de corpos de Lewy é resultado de um processo multifatorial no qual tanto fatores hereditários quanto ambientais são participantes do processo da doença. *Doença de Parkinson familiar de herança mendeliana:* Há várias causas de parkinsonismo hereditário, algumas são DP e outras são doenças neurodegenerativas também hereditárias, que se apresentam com sinais parkinsonianos (mutações na proteína tau associadas à demência fronto-temporal, ataxias espinocerebelares tipos 2 e 3, por exemplo). Essas doenças, além de serem diferentes no aspecto clínico da DP idiopática, não podem ser consideradas doença de Parkinson, pois não há enfermidade ligada à perda seletiva de neurônios dopaminérgicos e aos corpos de Lewy. As formas de parkinsonismo autossômico-dominantes levam ao ganho de função tóxica, ao passo que as autossômico-recessivas levam à perda de função protetora de estresse oxidativo. As mutações dominantes falam de agregação protéica, corpos de inclusão e perda neuronal e as recessivas de perda da função protetora. As proteínas envolvidas no processo etiopatológico da DP têm envolvimento na dinâmica de lipídios e vesículas (α -sinucleína), SUP (Parkina e UCHL1), sinalização com fosforilação (LRRK2), estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (Parkina, PINK1 e DJ1), além de estabilidade dos microtúbulos (tau). Disfunções nessas vias associadas ao envelhecimento levam à morte de neurônios dopaminérgicos e à DP. Até a presente data, foram descobertos, a partir de análises de ligação, 13 regiões genômicas envolvendo parkinsonismo. O quadro 1 mostra esquematicamente os loci de PARK, idade de início dos sintomas, herança além de achados anátomo-patológicos. *Outros genes ligados a parkinsonismo:* Recentemente foram descritos alguns genes relacionados à parkinsonismo. São eles o NURR1 (2003), SYNPILIN1 (2003), GBA (2004) e POLG (2004). O NURR1 é crítico para desenvolvimento e sobrevivência das células dopaminérgicas. NURR1 protege contra a perda dopaminérgica em parte diminuindo a produção de mediadores neurotóxicos pelos astrócitos e pela micróglia. É causa rara de doença de Parkinson. SYNPILIN1 é outra causa rara de parkinsonismo, o gene codifica uma proteína que interage com a alfa-sinucleína. O GBA foi descoberto graças à coexistência de doença de Gaucher e doença de Parkinson. Em dois estudos foram encontradas mutações heterozigóticas em GBA em casos esporádicos de doença de Parkinson. Um terceiro estudo em uma coorte norueguesa essas mutações não foram encontradas. O gene do POLG está relacionada à oftalmoparesia externa progressiva e parkinsonismo além de polineuropatia, ataxia e surdez. Portadores heterozigotos podem ter parkinsonismo sem oftalmoparesia. *Genes de susceptibilidade:* Alguns genes podem alterar a penetração ou a idade de início ou mesmo a susceptibilidade primária. Em 2000 creditou-se polimorfismos em NAT2, MAOB, GSTT1 (TAN et al); 2004 (SKIPPER et al) MAPT H1; UCHL1 (S18Y) com efeito protetor (HEALY et al., 2006). Os candidatos atuais mais prováveis são os genes mitocondriais. Os estudos de *Wide Genome Association* ainda mostram dados conflitantes e não replicáveis.

Quadro 1 - Causas de parkinsonismo familiar

Locus	OMIM*	Cromossomo	Gene-Proteína	Função	Padrão	Idade de Início	Região	Doença
PARK1	168601	4q21	SNCA - α -sinucleína	? tráfico vesicular (neurotransmis- são e plasticidade)	AD*	Tardio (30-60) Média- 55 anos	Grécia e Itália EUA	Corpos de Lewy com perda neuronal nigro-hipocampal. Acúmulo de α -sinucleína e tau no estriado e no córtex. Pacientes com triplicação apresentam vacuolização no córtex e inclusões citoplasmáticas gliais
PARK2	600116	6q25.2-q27	PRKN- Parkina	E3 ligase	AR**	Precoce (7-58) Média- 26 anos	Japão	Ausência de corpos de Lewy. Heterozigotos compostos podem ter corpos de Lewy e proteína tau. Perda nigral.
PARK3	602404	2p 13	desconhecido	Desconhecida	AD	Tardio	Alemanha	---
PARK5	191342	4p14	UCH-L1- UCH-L1	Produção de monômeros de ubiquitina	AD	Tardio (49-51)	Alemanha	? UCHL1 é proteína proeminente em Lewy-degradação do proteossomo.
PARK6	605909	1p36-36	PINK1-Pink1	Kinase mitocondrial	AR	Precoce (32-48)	Europa	Desconhecida
PARK7	606324	1p36	DJ1-DJ1	Sinalização de estresse oxidativo	AR	Precoce (20-40) Média- 35 anos	Holanda	Desconhecida
PARK8	607060	12p12	LRRK2-LRRK2	Kinase citossólica	AD	Tardio (35-79 anos) Média- 57 anos	Japão e país basco	Corpos de Lewy, raramente emaranhados neurofibrilares, tau e perda nigral
PAR9	606693	1p36	ATP13A2-ATPase tipo 5 lisossomal	Desconhecida	AR	Juvenil	Jordânia	Desconhecida
PARK10	606852	1p	Desconhecida	Desconhecida	AD?		Islândia	Desconhecida
PARK11	607688	2q	Desconhecida	Desconhecida	AD?			Desconhecida
PARK12	300557	Xq21-q25	Desconhecida	Desconhecida	LX**			Desconhecida
PARK13	610297	2p12	HTRA2	Desconhecida	AD			Desconhecida

Distonia: Aproximadamente 70% dos pacientes com distonia têm a forma idiopática ou primária. Em relação à distonia focal, acredita-se que aproximadamente 25% tenham base hereditária. Quanto à distonia generalizada, multifocal ou segmentar, 85% dos casos parecem ter base hereditária. Até então foram descritas 20 regiões genômicas (as cinco últimas descritas no ano de 2008) e identificados nove genes relacionados à distonia. Em casos de distonia dopa-responsiva, 40 a 80% dos pacientes são positivos para mutações em GCH1. Em casos de distonia generalizada idiopática de início precoce, 2,8 a 15% dos indivíduos são positivos para mutações em DYT1. Os outros genes descobertos correspondem a formas mais raras de distonia e clinicamente distintas. No nosso meio foi recentemente identificado o DYT16 em duas famílias mineiras, frutos de casamento consanguíneo e não correlatas aparentemente. Mais estudos são necessários a fim de se identificar se fatores não-genéticos (ambientais) ou genéticos (outros genes) são importantes na etiopatogenia da doença nos casos negativos para mutações nos genes conhecidos. O quadro 2 reúne os principais dados das DYT1s supracitadas e das demais DYT1s cujo gene não foi ainda identificado.

Quadro 2 - Causas de distonia familiar

Locus	OMIM*	Cromossomo	Gene-Proteína	Função	Padrão	Idade de Início	Penetrância	Tipo	Clínica
DYT1	128100	9q34	TOR1A- TorsinA	? chaperona do retículo endoplasmático/ envolvimento estrutural da membrana nuclear	AD*	Antes dos 26 anos	30-40%	Primária	Geralmente inicia como distonia focal de ação principalmente nos pés e posteriormente generaliza-se.
DYT2	224500	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecida	AR**	Infância	Desconhecida	Primária	Distonia generalizada ou segmentar
DYT3	314250	Xq13	TAF1, Fator de transcrição IID	Regulação da expressão de receptores D2 de dopamina	LX***	12-52 (média 37,9)	100% até a quinta década	Heredo-degenerativa	Distonia focal seguida por sequitar ou generalizada, parkinsonismo desenvolve-se em 50% dos casos. Comum em Panay (Filipinas)
DYT4	128101	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecida	AD	13-77	40% acima de 40 anos	Primária	Uma família australiana. Distonia laríngea, cervical e frequentemente generalizada. Sintomas psiquiátricos presentes
DYT5	128230	14q22.1-q22.2 11p15.5	GCH1- GTP ciclo-hidroxilase TH- Tirosina hidroxilase	Síntese de bipterina (co-fator para síntese de tirosina hidroxilase e dopamina) Síntese de dopamina	AD AR	Infância	30%	Plus	Distonia focal com posterior generalização, parkinsonismo muitas vezes presente. Flutuação diurna e resposta exuberante à levodopa e, por isso, cunhada de distonia responsiva à dopa
DYT6	602629	8p2s1-q22	Desconhecido	Desconhecida	AD	Média - 19 anos	30%	Primária	Focal ou segmentar. Pode generalizar-se. Relatadas em famílias Amish
DYT7	602124	18p	Desconhecido	Desconhecida	AD	28 a 70 anos	Incompleta	Primária	Distonia focal. Relatada em famílias alemãs.
DYT8	118800	2q35	MR1-regulador da miofibrillogênese	Desconhecida? relação com canal iônico ?	AD	Infância	90%	Paroxística	Episódios de distonia e coréia precipitadas por estresse, álcool, e cafeína

Referência: Camargos S.T. Caracterização fenotípica e genotípica de parkinsonismo e distonia familiares no ambulatório de distúrbios de movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2008. 138f. Tese (Doutorado em Clínica Médica)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

Tanure MTA

BIOCOR Instituto e Hospital Risoleta Tolentino Neves

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda causa de morte e a primeira causa de incapacidade no mundo. No Brasil, é a principal causa de morte. Cerca de 85% dos AVC's são do tipo isquêmico e, destes, o maior subgrupo é o de pacientes com doença aterosclerótica. A agregação plaquetária está envolvida tanto na formação da placa aterosclerótica quanto na formação de trombos quando da ruptura da mesma. Inibidores das funções das plaquetas têm sido testados no intuito de bloquear a formação de placas e trombos, impedindo a isquemia como evento final. O conhecimento sobre o mecanismo de ação dos antiplaquetários, as recomendações atuais de uso e as perspectivas futuras de utilização são informações de relevância para o neurologista envolvido no tratamento de doenças cerebrovasculares. Os agentes antiplaquetários podem ser utilizados em diversas fases da história natural da isquemia cerebral: na prevenção primária e secundária do AVC isquêmico, bem como parte do tratamento da fase aguda. *Antiagregantes plaquetários na prevenção primária do AVC:* o único antiplaquetário recomendado na prevenção primária de evento cerebrovascular é a aspirina, um inibidor irreversível da ciclooxigenase. Estudos recentes não demonstraram benefício para o uso de aspirina na prevenção de um primeiro AVC em homens, mas demonstrou benefício nas mulheres com risco cardiovascular elevado. Recomenda-se também aspirina em baixa dose aos doentes com estenose assintomática > 50% da artéria carótida interna. *Antiagregantes plaquetários na fase aguda do AVC:* o único antiplaquetário para uso na fase aguda da isquemia cerebral é a aspirina, numa dose inicial de 325mg. A administração é feita nas primeiras 48 horas e o benefício observado é o de reduzir a recorrência precoce de AVC e não propriamente no tratamento da isquemia atual. Portanto, a aspirina não deve ser considerada como um substituto para a terapia trombolítica no tratamento agudo do AVC. Se o paciente for submetido à trombólise com rtPA, deve-se observar um tempo mínimo de 24 horas para administrar AAS. Os inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa, classe de medicamentos de uso venoso e com função de inibir a via comum final da agregação plaquetária, não são recomendados durante a fase aguda da isquemia cerebral. *Antiagregantes plaquetários na prevenção secundária de evento cerebrovascular:* o risco de recorrência de AIT/AVC é de 10% na primeira semana, 18% nos primeiros 3 meses e de até 28% nos primeiros 5 anos. Isso demonstra a necessidade da prevenção de novos eventos isquêmicos pelo controle dos fatores de risco modificáveis e por uma terapêutica adequada, incluindo os antitrombóticos. Após um AVC isquêmico ou AIT, de origem não cardioembólica, todos os pacientes se beneficiam do uso de agentes antiplaquetários orais. A aspirina, a aspirina combinada com dipiridamol de liberação prolongada e o clopidogrel são as principais drogas recomendadas para a terapia inicial de acordo com as diretrizes da American Heart Association. O clopidogrel e a ticlopidina são os dois principais agentes da classe das tienopiridinas, e agem por inibição não-competitiva sobre os receptores de ADP. Como a ticlopidina é associada com maior índice de eventos adversos – principalmente neutropenia, rash e diarreia – seu uso tem diminuído. Em estudos prévios, o clopidogrel demonstrou ser tão eficaz quanto a aspirina na prevenção de recorrência de AVC e é uma alternativa em pacientes alérgicos à aspirina. A associação Clopidogrel + AAS não é recomendada rotineiramente pois há aumento significativo de complicações hemorrágicas sem aumento no benefício da prevenção secundária. O dipiridamol, uma substância com propriedades vasodilatadoras e antiagregantes, tem seu uso em monoterapia limitado pela eficácia antiagregante incerta e pelos efeitos colaterais que agrega. Entretanto, o uso de aspirina combinada com dipiridamol de liberação prolongada é recomendada no lugar da aspirina em monoterapia de acordo com as últimas diretrizes americanas. Apesar dessa recomendação, estudos mais recentes demonstraram que essa associação não é melhor que o clopidogrel isolado na prevenção secundária do AVC, além de causar aumento do número de complicações hemorrágicas graves e maior chance de interrupção do tratamento por eventos adversos. O dipiridamol de liberação prolongada, bem como a associação deste com o AAS, não está disponível no Brasil. O triflusal é um antiagregante plaquetário, que como a aspirina, inibe irreversivelmente a COX 1, porém sem bloqueio da síntese de prostraciclina. Triflusal tem benefício proporcional ao da aspirina e com menos efeitos colaterais. É droga recomendada pelo European Stroke Organization como segunda opção para prevenção secundária do AVC, juntamente com a aspirina. A primeira opção pelas diretrizes europeias seria o clopidogrel em monoterapia e a associação AAS+dipiridamol de liberação prolongada. Estudos mostram que outra droga, o cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase 3, apresenta benefício semelhante ao da aspirina na prevenção de novo AVC, porém com menor ocorrência de complicações hemorrágicas intracranianas, apesar de apresentar cefaléia como efeito adverso importante. É medicação inclusa nas diretrizes japonesas de prevenção secundária do AVC.

Referências: 1. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2007;38:1655-1711s. 2. American Heart Association. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-1633. 3. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008;39:1647-1652. 4. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507. 5. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73. 6. Sacco RL et al. PROFESS Study Group: Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51. 7. Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH). *Lancet* 2004;364:331-7. 8. Costa J, Ferro J M, Matías-Guío J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. N°.: CD004296 .pub2.DOI:10.1002 /14651858. CD004296.pub.2. 9. Gotoh F et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2000; 9: 147-157. 10. Yining Huang et al. CASISP: Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 494-499.

Beato RG

Mestre em Ciências da Saúde pela UFMG. Professor assistente do Departamento de Clínica Médica (disciplina de Neurologia) da Faculdade de Medicina da UFMG

A avaliação cognitiva, mesmo que realizada de maneira resumida, deve fazer parte do exame neurológico. Ela deve ser realizada nos pacientes com queixas cognitivas, em pacientes que apresentam lesões cerebrais (tumores, traumatismo crânio-encefálico, acidentes vasculares encefálicos), nos casos de suspeita de lesão cerebral (início recente de crises epiléticas, alterações comportamentais e nos casos previamente descritos), nos pacientes com queixas comportamentais pouco precisas, e em pacientes psiquiátricos previamente assintomáticos, mas com sintomas de aparecimento agudo. Recomenda-se que a avaliação cognitiva seja realizada de maneira sequencial. Ela deve ser precedida pela obtenção de uma história adequada dos sinais e sintomas, pela observação comportamental e do nível de consciência do sujeito. A avaliação cognitiva propriamente dita é realizada por testes que avaliam funções cognitivas específicas. As funções a serem avaliadas são: - *Atenção* – Pode ser definida como a capacidade de atender a um estímulo específico sem ser distraído por estímulos internos ou ambientais. O termo atenção sustentada ou concentração é a capacidade de manter a atenção em um estímulo específico por determinado período de tempo. A avaliação das funções ativas compreende a observação do sujeito, com o objetivo de detectar sinais de desatenção ou dificuldades em atender ao examinador. Os pacientes com déficits de atenção podem queixar-se de dificuldades de concentração no trabalho ou em tarefas de rotina. Para se examinar as funções ativas pode-se utilizar a subtração do número 7 de maneira seriada, a repetição de dígitos em ordem direta e invertida, pedir ao indivíduo que solete a palavra “Mundo” em ordem invertida ou que diga os meses do ano em ordem invertida, e realizar o Teste das Letras A, em que o indivíduo deve assinalar (bater na mesa) sempre que ouvir a letra A durante a leitura de uma série de letras pelo examinador. - *Orientação* – Inclui questões referentes à orientação temporal (dia da semana, do mês, ano, hora aproximada), espacial (local específico, local geral, bairro ou rua próxima, cidade, estado) e pessoal (nome, idade, data de nascimento). - *Linguagem* – O exame das funções lingüísticas é precedido pela investigação da lateralidade manual e inclui a avaliação da fala espontânea (uso de questões abertas), da fluência verbal, da compreensão (uso de comandos simples como apontar objetos e partes do corpo com aumento progressivo da complexidade da tarefa, uso de questões com respostas do tipo “Sim” e “Não”, e comandos complexos), da repetição (palavras de tamanho crescente e de sentenças), da capacidade de nomeação de objetos como relógio e caneta, como no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ou utilizando-se uma lista com número maior de itens (peças de vestuário, objetos, cores, partes do corpo, partes de objetos, descrição de uma figura), da leitura (frases e compreensão da leitura), da escrita (letras, números, nomes de objetos, partes do corpo, frases), e das habilidades de cálculo. Durante o exame da linguagem verifica-se a presença de sinais associados como disartria, alterações da prosódia, parafasias, agramatismo e comprometimento da sintaxe. - *Memória* – Trata-se de um termo geral para designar os processos mentais que permitem ao indivíduo armazenar informações e evocá-las posteriormente. Amnésia refere-se a um déficit das funções mnemônicas. Os indivíduos que apresentam déficits de memória episódica anterógrada com frequência apresentam queixas de esquecimento de eventos pessoais recentes e de eventos familiares, de perda de objetos pessoais, de repetição de perguntas, de dificuldades para lembrar-se de filmes ou programas de televisão. Os indivíduos com alterações de memória retrógrada podem esquecer-se de eventos do passado e mostrar dificuldades de orientação espacial (trajetos conhecidos). A memória episódica é testada pela aprendizagem de material novo, como a memorização de um nome e de um endereço, a evocação de três ou quatro palavras não relacionadas, pelo aprendizado de uma estória, de uma lista de figuras ou de palavras. Um teste simples consiste em esconder objetos e solicitar ao paciente que se lembre onde os mesmos foram colocados. Para se avaliar a memória remota é necessário que se pergunte sobre nomes de professores e de colegas de escola, locais de trabalho, e eventos familiares. - *Habilidade visual-constructiva* – É a habilidade para desenhar ou construir figuras em duas ou três dimensões. Em geral, solicita-se ao paciente que copie desenhos como os pentágonos do MEEM, ou outras figuras geométricas. - *Funções Executivas* – São avaliadas comumente por questões de identificação de similaridades (entre maçã e banana, mesa e cadeira, amor e ódio, escultura e sinfonia), pela interpretação de provérbios, execução de sequência motora, avaliação de impulsividade com testes do tipo Go No go, presença de perseverações, alterações da fluência verbal (principalmente a fonêmica), e pela Bateria de Avaliação Frontal (FAB). - *Praxias de gestos* – As apraxias correspondem a distúrbios da atividade gestual, quer se trate de movimentos adaptados a um fim ou de manipulação real ou em mímica de objetos, e que não são explicadas por déficit motor ou sensitivo ou por alteração intelectual. Solicita-se ao paciente que imite gestos com e sem significado, gestos sob comando (uso de objetos imaginados), que use objetos e que execute movimentos orolinguais. O exame das funções cognitivas também pode ser realizado por testes ou baterias de rastreio, cuja função básica é evidenciar déficits da cognição. Entretanto, apesar de bastante utilizados, eles possuem limitações. Alguns testes não são validados nas populações em que são utilizados e estabelecem um ponto de corte para detecção de anormalidade, mas não permitem que se estabeleça um perfil cognitivo. Outra limitação é que a maioria dos testes de rastreio cognitivo busca diagnosticar apenas a Doença de Alzheimer, sendo menos sensíveis para detectar outros tipos de demência. No teste ideal devem ser avaliadas a atenção/memória de curto prazo, a memória (aprendizado e evocação de novo material), a linguagem, a capacidade de construção e as funções executivas. Entre os testes de rastreio cognitivo disponíveis em nosso meio podemos citar o MEEM, o Teste do Relógio, a Bateria Cognitiva Breve, a Bateria do CERAD, o CAMCOG (Exame Cognitivo de Cambridge), a ACE-R (Exame Cognitivo de Addenbrooke) e a Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA).

Barbosa EMS

Coordenadora do Centro Mais Vida Macrorregião Sudeste, Juiz de Fora (MG)

É evidente que existe um processo contínuo entre idosos normais e a fase inicial da síndrome demencial. Comprometimento cognitivo leve (CCL) é considerado a zona de transição onde os indivíduos não preenchem os critérios para síndrome demencial, pois apresentam atividades funcionais intactas ou pouco comprometidas, mas exibem o desempenho cognitivo pior em relação aos indivíduos semelhantes em idade e escolaridade (Peterson C P, 2004). O processo de envelhecimento populacional desencadeou uma grande preocupação na comunidade científica em relação a doenças degenerativas, dentre estas a Doença de Alzheimer (DA). O diagnóstico clínico da doença de Alzheimer foi amplamente estudado; a importância do CCL foi estabelecida por vários estudos como provável fator de risco (Peterson C P, et al, 1999), pois a taxa de conversão anual para DA em indivíduos com CCL do tipo amnésico fica em torno de 10 a 20 vezes a de um idoso normal. O diagnóstico de CCL é um grande desafio, assunto de vários estudos, primeiro porque a população idosa já apresenta déficits em alguns sítios cognitivos, principalmente devido à diminuição da velocidade de processamento, o que pode implicar em baixo rendimento em sítios neuropsicológicos como memória de trabalho e atenção, desta forma a queixa de memória é comum em idosos; segundo a apresentação clínica do CCL é heterogêneo e historicamente recebeu várias denominações e definições. O diagnóstico, apresentação clínica e manejo dos pacientes foram temas de consenso realizado por pesquisadores que se reuniram em Estocolmo, em Setembro de 2003 (WINBLAD B, et al, 2004); as específicas recomendações para o diagnóstico de CCL incluem os seguintes critérios: 1) Os indivíduos não seriam normais e nem dementes (não preenchendo critérios do DSM IV e do CID 10 para demência); 2) Queixa de alteração cognitiva, de preferência confirmada por acompanhante com declínio cognitivo mensurado objetivamente e 3) Atividades de vida diária preservadas e funções instrumentais complexas intactas ou pouco comprometidas. De acordo com o déficit cognitivo encontrado CCL apresenta subtipos: CCL amnésico, onde apenas a memória esta comprometida; CCL de múltiplos domínios com memória também acometida; CCL de um único domínio diferente da memória e CCL de múltiplos domínios estando à memória normal. Estes subtipos de CCL foram propostos principalmente para ampliar o entendimento das formas clínicas prodrômicas de demências de acordo com a etiologia. Desta forma, o risco de evoluir para DA seria maior em indivíduos portadores do subtipo amnésico do CCL, a forma mista em DA ou Demência Vasculare e o subtipo de um único domínio sem comprometimento da memória em Demência Fronto-temporal ou Doença de Corpus de Lewi. Contudo, alguns estudos de acompanhamento da população idosa demonstram que apenas o subtipo do CCL é insuficiente para definir a etiologia da possível síndrome demencial (Fischer P, et al, 2007). O quase consenso é que o déficit na memória evocativa seja isolado ou não favoreceria a conversão da CCL para DA (Fleisher A S, et al, 2007). Nem todo paciente com declínio cognitivo leve vai desenvolver um quadro de demência, alguns simplesmente ficam estáveis e outros se recuperam, há necessidade de marcadores para aumentar a acurácia de definição de sujeitos com maiores riscos de progredir. A atrofia hipocampal, do giro para-hipocampal e do córtex entorrinal observada na ressonância magnética de encéfalo e a redução do metabolismo da glicose observada na tomografia de emissão de pósitrons (PET) pode aumentar a sensibilidade para prever uma demência em indivíduos com CCL (Winblad B, et al, 2004). A presença do alelo E4 da apolipoproteína E é um provável fator de risco, mas não um marcador diagnóstico. Investigações com marcadores liquóricos (Tau total, proteína Tau fosforilada e β -amilóide) parecem promissores mas, além de ser através de um exame invasivo, não há consenso na prática clínica. No tratamento do CCL recomenda-se o controle dos fatores de riscos vasculares (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e hipercolesteronemia), suspensão de fármacos que comprometem função cognitiva, como betabloqueadores, anticolinérgicos e benzodiazepínicos. É necessário dar ênfase no diagnóstico e no tratamento de situações clínicas que levariam piora cognitiva: depressão e hipotireoidismo. O uso de anticolinesterásico, apesar de alguns trabalhos mostrarem benefícios, não há indicação formal para seu uso. Indivíduos com CCL necessitam ser acompanhados rigorosamente, muitas vezes com avaliações neuropsicológicas múltiplas; o diagnóstico da síndrome demencial não deve ser estabelecido antes do preenchimento de todos os critérios clínicos para tal, mas tão pouco não deve ser retardado para início de tratamento e definição do prognóstico para minimizar o impacto social na família e no paciente.

Referências: 1. Fischer P, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia, *Neurology* 2007;68:288-291. 2. Fleisher AS, et al. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment, *Neurology* 2007;68:1588-1595. 3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity, *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183–194. 4. Petersen RC, et al. Mild Cognitive Impairment Clinical Characterization and Outcome, *Arch Neurol.* 1999;56:303-308. 5. Winblad B, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards A consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment, *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 240–246.

011 – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DEMÊNCIAS

Caramelli P

Professor Adjunto e Coordenador do Grupo de Pesquisa em Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia

As demências acarretam significativo impacto funcional, psicológico e físico sobre pacientes, seus familiares e cuidadores, com importantes implicações sócio-econômicas e sobre as políticas de saúde. Embora a maioria das causas de demência não seja passível de cura, estratégias de tratamento farmacológico e não farmacológico são atualmente disponíveis e podem auxiliar no controle de alguns sintomas cognitivos e comportamentais, com benefícios também sobre o desempenho funcional. A doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV) – isoladas ou combinadas – são as causas mais frequentes de demência, responsáveis por cerca de 3/4 do total de casos em idosos.^{1,2} Outras demências degenerativas menos frequentes, mas de importância clínica, incluem a demência com corpos de Lewy (DCL) e a demência associada à doença de Parkinson (DDP). Embora os conhecimentos sobre a fisiopatologia das demências degenerativas tenham avançado consideravelmente nos últimos anos, o tratamento atualmente disponível é exclusivamente sintomático. São apresentadas as linhas gerais do tratamento farmacológico da DA, da DA com doença cerebrovascular (DCV) e da DDP, as três formas de demência para as quais há drogas com indicação terapêutica específica aprovada. **Doença de Alzheimer:** O tratamento farmacológico atual da DA se baseia na utilização de duas classes de drogas: inibidores da colinesterase (IChE) e antagonistas de receptores NMDA do glutamato. Os IChE demonstraram eficácia em ensaios clínicos controlados, usualmente com duração de seis meses. Benefícios sobre sintomas cognitivos, comportamentais e sobre o desempenho funcional na demência leve a moderada foram demonstrados para as três drogas disponíveis para uso clínico: donepezil, galantamina e rivastigmina.³ Estas drogas inibem a acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica. Embora com mecanismo básico de ação comum, diferenças na forma de inibição da enzima e em propriedades adicionais, conferem particularidades a cada um dos agentes. Entretanto, não há até o momento evidências de superioridade terapêutica de um composto sobre outro. Por este motivo, a escolha da droga deve se basear na experiência clínica, no perfil de interações medicamentosas e na tolerabilidade. A disponibilidade de três drogas permite beneficiar um número maior de pacientes, uma vez que aqueles que não toleram ou não respondem a determinado IChE podem receber outra medicação. Os principais eventos adversos dos IChE são náuseas, vômitos e diarreia. A titulação lenta da dose é efetiva na redução desses sintomas, embora possa não ser suficiente para proporcionar boa tolerabilidade e o tratamento deva ser interrompido. Recomenda-se titulação das doses a cada quatro semanas, ou mesmo após períodos maiores em havendo eventos adversos. A tabela abaixo resume as informações básicas sobre a posologia e eventos adversos dos IChE.

Tabela - Posologia e perfil de eventos adversos dos IChE

Droga	Dose terapêutica	Posologia	Eventos adversos
Donepezil	5-10 mg/dia	1x/dia	efeitos gastrointestinais*, insônia
Galantamina	16-24 mg/dia	1 x/dia	efeitos gastrointestinais*
Rivastigmina	6-12 mg/dia	2 x/dia (cápsulas / solução oral) 1 x/dia (adesivo transdérmico)	efeitos gastrointestinais*, anorexia

*náuseas, vômitos e diarreia (no caso da rivastigmina, a ocorrência de eventos adversos é menor com o adesivo transdérmico do que com as apresentações orais).

Os benefícios do tratamento com IChE podem ser observados no curto prazo ou se caracterizarem por diminuição da velocidade de progressão da doença. Existem padrões diferentes de resposta individual, com magnitudes variáveis de resposta a curto e médio prazo. De qualquer modo, é consenso que o tratamento com IChE deva ser considerado em todo paciente com DA leve a moderada.^{3,4} Mais recentemente foi demonstrado que os IChE, particularmente o donepezil, também são eficazes e seguros no tratamento sintomático da DA grave.⁵ Em função destes resultados, o donepezil recebeu aprovação pelas agências reguladoras para tal indicação terapêutica. Na DA moderada a grave, a memantina – antagonista não competitivo dos receptores NMDA do glutamato – mostrou-se eficaz, levando à melhora cognitiva, funcional e à redução do grau de dependência.⁶ A dose terapêutica é de 20 mg/dia e a tolerabilidade é muito boa. Cabe ainda ressaltar que a associação da memantina a um IChE em pacientes com DA moderada a grave promove benefícios superiores aos efeitos do IChE isoladamente, sem maior incidência de eventos adversos.⁷ Embora as evidências de literatura sejam maiores para o donepezil, não há razões para acreditar que os efeitos do tratamento combinado não ocorram também com galantamina e rivastigmina. **Doença de Alzheimer com doença cerebrovascular:** A associação de DA com DCV, também denominada de demência mista, é causa frequente de demência, particularmente em indivíduos mais idosos. O manejo terapêutico do componente vascular passa necessariamente pela prevenção secundária de eventos cerebrovasculares, com o controle de fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilação atrial e tabagismo, entre outros. Com relação ao tratamento sintomático, a galantamina tem indicação terapêutica aprovada para a DA com DCV leve a moderada, com as mesmas doses preconizadas para o tratamento da DA.⁸ **Demência com corpos de Lewy e demência associada à doença de Parkinson:** A DCL é uma forma de demência degenerativa que se caracteriza clinicamente pela presença de parkinsonismo, alucinações visuais e flutuações no desempenho cognitivo, por vezes chegando a mimetizar quadros de estado confusional agudo. Diferencia-se clinicamente da DDP pelo fato de que nesta última os sintomas motores precedem o aparecimento da síndrome demencial em pelo menos um ano. Já na DCL, as manifestações cognitivas se iniciam menos de um ano após a instalação das alterações motoras, ou podem até ser concomitantes ou anteriores a estas. A rivastigmina se mostrou eficaz e segura no tratamento sintomático tanto da DCL9 quanto da DDP10, o que fez com que obtivesse aprovação para esta indicação terapêutica (mais especificamente DDP). **Conclusões:** O tratamento das demências ainda é eminentemente sintomático, baseado no conhecimento da fisiopatologia das diferentes doenças, sobretudo no perfil de alterações neuroquímicas. As drogas disponíveis atualmente podem ser consideradas como agentes moduladores de determinadas vias de neurotransmissão e com efeitos bem definidos em sintomas dependentes destas mesmas vias. Os IChE e a memantina têm eficácia comprovada em ensaios clínicos controlados, atuando em diferentes dimensões da demência (cognição, comportamento e desempenho funcional) e devem, portanto, ser consideradas no tratamento destes pacientes.

Referências: 1. Herrera Jr. E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 103-108. 2. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Capuñay NSC, Carlos Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira ATA, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: A collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatrics* 2009; 21: 622-30. 3. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166. 4. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564. 5. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057-65. 6. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003; 348: 1333-41. 7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in moderate to severe patients with Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24. 8. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-90. 9. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy-bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, 356: 2031-2036. 10. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18.

Tosta ED

Presidente da Academia Brasileira de Neurologia

Dentre as doenças da transmissão neuromuscular destaca-se a miastenia gravis adquirida autoimune (MGAA) e a miastenia congênita (MGC). Na miastenia gravis autoimune já está bem estabelecida a importância da imunidade celular através de linfócitos T (LT) e a humoral com anticorpos contra o receptor de acetilcolina (R-ACh) com a participação do complemento. Na época do diagnóstico de MG autoimune já há uma redução de até 80% dos receptores de ACh e alteração da configuração da membrana pós sináptica, que se tornou lisa por conta da atrofia das pregas sinápticas. Anticorpos relacionados à fisiopatogenia da MGAA utilizados para o diagnóstico (soro + e soro -) e para avaliar a possível gravidade do caso e prognóstico (timoma e idosos): Anti receptor de ACh; Anti Musk; Anti músculo estriado; Anti Kv1-4; Anti Titina; Anti Rianodina. O papel do timo deve ser avaliado pela sua estrutura procurando estabelecer se está atrofico ou hiperplásico, se existe timoma e se este é benigno ou não e analisar o tipo histológico para definir condutas. O estudo de genética molecular é empregado em MGC, podendo ser estudado o tipo de mutação que será responsabilizada pela alteração da placa e conseqüente alteração da transmissão neuro-muscular. Define-se MGC como pré-sináptica, sináptica e pós-sináptica e trata-se de uma patologia extremamente rara estudada em poucos centros de referencia. Suspeitando de MG a partir de uma história clínica minuciosa a hipótese será confirmada por exames complementares após ser feito o diagnóstico diferencial entre MGAA e a MGC congênita. Não esquecer de outras doenças neuro-musculares, ou não, que possam ser responsáveis pelo quadro clínico apresentado. Incluiu-se neste diagnóstico diferencial síndrome miastênica de Eaton-Lambert, botulismo, citopatias mitocondriais, distrofia muscular óculo-faríngea, polimiosites, doença do motoneurônio, blefarespasmos e doença de Graves, enfim toda origem de oftalmoplegias. Pode ser necessário realizar exames complementares para afastar estes diagnósticos, ou para defini-los como co-morbidade, evento comum entre as doenças auto-imunes. A confirmação do diagnóstico de MG é feita clínica, farmacológica, neurofisiológica e radiologicamente. A diferença entre MGAA e a MGC é basicamente feita pelos testes imunológicos. O teste de cloridrato de edrofônio IV, ou da prostigmina tem que ser realizado em condições de atender uma eventual bradicardia importante, mesmo com a precaução de ter disponível atropina injetável. Pode-se substituir este teste pelo teste do pacote de gelo. A avaliação neurofisiológica, apesar de algo dolorosa, é importante para a comprovação da MG, para detecção de casos especiais que sugiram MG congênita e para o diagnóstico diferencial. Quando não é positivo o teste de estimulação repetitiva avaliado preferencialmente em mais de um ponto, sugere-se a realização do teste da fibra única. O teste de detecção de anticorpos anti-Receptor de Acetilcolina (anti-R-Ach) será positivo em cerca de 85% dos casos e dentre os soronegativos hoje já se separa os anti-MuSK positivos (metade dos soro-negativos anteriormente citados). O próximo passo é iniciar o tratamento que será com piridostigmina, corticosteroides em doses imunossupressoras, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetila, rituximab e tacrolimus. Cada uma destas etapas terá que ser ultrapassada cuidadosamente dependendo da classificação clínica da doença, que é feita baseado na gravidade de sua apresentação e da resposta às medidas mais simples. Efeitos colaterais ocorrem com todos os medicamentos e devem ser constantemente monitorados. A timectomia proposta para retirada do timo que estaria envolvido na etiopatogenia da MG auto-imune não é indicada para casos de miastenia ocular pura e nem para os pacientes ditos soro-negativos, mesmo que tenham anticorpos anti-MuSK. Estes não responderiam ao tratamento e aqueles têm uma patologia muito benigna e não justifica o risco-benefício da cirurgia torácica recomendada, que deve ser extensa, pois o timo pode estar implantado em várias partes da gordura mediastínica. Também os grupos etários extremos têm menor chance de indicação de timectomia, mas ocasionalmente ela será realizada. Aqueles idosos com massa mediastinal suspeita de timoma, ou que tenham anticorpos sugestivos da presença de timoma, poderão ter indicação cirúrgica. Casos de timoma podem ser excepcionalmente invasivos e necessitar quimioterapia e radioterapia, o que será determinado também pelo tipo histológico encontrado. As emergências constituem um dos capítulos mais dramáticos do tratamento de MG, seja a dificuldade de deglutição, dificuldade respiratória ou extrema fraqueza e fadigabilidade. Trata-se de crise miastênica e deve ser tratado na UTI. As medidas emergenciais têm que ser tomadas e depois se avaliará as possíveis causas da crise miastênica: infecção, excesso ou falta de medicação, não resposta à medicação instituída, interação medicamentosa, entre outras. Se o paciente não deglute faz-se prostigmina IV e utiliza-se a sonda naso-gástrica para medicação e alimentação. Algumas vezes é necessária a suspensão temporária dos anticolinérgicos, seja pela resposta inadequada ou pelos efeitos colaterais não debelados pela atropina ou mesmo, ocasionalmente, piorados por ela (secreção espessa pode obstruir as vias respiratórias). Se ocorrer insuficiência respiratória, medida pela gasometria ou pela capacidade vital, institui-se a ventilação mecânica. Com diagnóstico de crise miastênica, além de corrigir a causa está indicada plasmafereze ou imunoglobulina IV. A escolha vai depender da idade, das condições cardio-vasculares, renais, hematológicas e se existe ou não quadro infeccioso associado. Estas medidas podem ser repetidas se necessário e sempre complementadas com imunossupressores. A evolução dos pacientes com MG auto-imune é extremamente variável. Alguns deles poderão ficar sem qualquer medicamento após terem seus sintomas iniciais debelados, outros responderão a doses altas de corticosteróides e não conseguirão ficar sem a droga, independente dos efeitos colaterais. Alguns responderão aos imunossupressores, tipo azatioprina ou ciclofosfamida, outros terão intolerância e irão usar o micofenolato mofetila, tacrolimus ou rituximabe. Medidas adicionais são necessárias com certa freqüência, tais como atendimento fisioterápico, principalmente respiratório, mas também de deglutição e atendimento psicológico. Outras especialidades podem ser ocasionalmente necessárias no atendimento dos efeitos colaterais produzidos pelas medicações introduzidas (leucopenia, osteoporose, diabetes, dislipidemia, hipertensão, catarata, obesidade, hepatopatia, nefropatia e câncer de bexiga). Existem particularidades no tratamento de MG em relação ao gênero que não podem ser negligenciados como a piora no período menstrual, o papel dos hormônios femininos na involução do timo e a constituição da família com todas as suas nuances.

Referências: 1. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The J Clin Investigation* 116(11)2006 2843-2854. 2. Dias-Tosta E. Miastenia Gravis adquirida auto-imune e miastenias congênitas. In *Tratamento das Doenças Neurológicas*. Sebastião E. Mello – Souza. Cap.174, pp527-531; 2000. 3. Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders. Ed Andrew G. Engel. *Contemporary Neurology Series*, 1999. 4. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune Myasthenia Gravis (an evidence-based review). *American Academy of Neurology*. 5. Hart IK, Sharshar T, Sathasivan S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:5-6. 6. Kaminski, H. J. Myasthenia gravis and related disorders. ed Humana Press, Totowa, New Jersey, 2003. 7. Kaminski HJ Myasthenia Gravis: Diagnosis and Treatment. idem. Pestronk A. *Practical Immunology in Neuromuscular Disease*. Idem. 8. Kissel JT. Update in Neuromuscular Disease. Education Program Syllabus. American Academy of Neurology. 55th Annual Meeting, 2003. 9. Newson –Davis, J. in *Neurology Today*, August 2003; 17. 10. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *European J Neurol* 2007;14:617-620. 11. Sanders D B. Update in neuromuscular disease. *American Academy of Neurology*, 2003. 12. Skeie G O, Apostolshi S, Evoli A et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European J Neurol*, 2006, 13:691-699. 13. Venino S. Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 4 (2) 2007.

013 – VASCLITES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Oliveira JT

Professor aposentado de Neurologia, Faculdade de Medicina da UFMG

Vasculites isoladas do sistema nervoso central (VISNC) são um desafio para o neurologista. São doenças raras, fazem parte do diagnóstico diferencial de várias doenças do SNC, os exames subsidiários são pouco sensíveis ou inespecíficos e os tratamentos são complexos. VISNC podem ser primárias ou secundárias a uma vasculite sistêmica. Os processos inflamatórios podem acometer vasos de calibres grande, médio e pequeno. Exemplos de acometimento de vasos de grande calibre são a arterite de células gigantes e a arterite de Takayasu. Vasos de calibre médio são acometidos na poliarterite nodosa e na doença de Kawasaki. As arterites de vasos de pequeno calibre podem ser devidas a depósito de imunocomplexos como ocorre nas vasculites por imunoglobulinas, púrpura de Henoch-Schönlein, lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, granulomatose de Wegener, poliangiite microscópica, síndrome de Churg-Strauss. **Patologia:** Na maioria dos casos de vasculite ocorre um processo granulomatoso. Podem ser observados infartos, hemorragias na região cortical ou na substância branca. A medula pode ser acometida. A fisiopatologia é complexa, podendo as lesões dos vasos serem devidas a deposição de imunocomplexos, citotoxicidade anticorpos-dependente, ativação endotelial e coagulopatia. **Quadro clínico:** VISNC caracteristicamente acomete homens de idade média (cerca de 50 anos). Em pessoas com menos de 30 anos ou mais de 70 anos, outras causas devem ser investigadas. As manifestações clínicas mais comuns são alterações cognitivas e cefaléia, de instalação insidiosa. Alterações agudas podem ocorrer, embora raramente. Podem ocorrer manifestações clínicas semelhantes a esclerose múltipla, neuropatia óptica, sintomatologia de tronco cerebral, quadro clínico de hemorragia cerebral, quadro clínico de mielopatia e síndrome meníngea simulando hemorragia subaracnóide e meningite. Sinais de inflamação sistêmica como febre, perda de peso, sudorese noturna, hemossedimentação elevada ocorrem em menos de 25% dos casos de VISNC. **Síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR):** Grande número de casos suspeitos de VISNC é causado por vasoespasmos. A SVCR é vista geralmente em mulheres de 20-40 anos e é associada a síndromes agudas do período peripuerperal, enxaquecas, uso de drogas ilícitas, medicamentos anti-gripais. O quadro clínico é de uma cefaléia “em raio” (thunderclap), de início súbito, o que leva à suspeita de hemorragia subaracnóide. A cefaléia pode ser acompanhada de déficits focais, convulsões, confusão mental e cegueira cortical. Caracteristicamente, os sintomas são reversíveis após 2 a 3 semanas. É importante diferenciar entre SVCR e VISNC porque o tratamento e o prognóstico são muito diferentes.

Quadro 1 - Diferenças entre Síndrome de Vasoconstrição Cerebral (SVCR) e Vasculite Isolada do Sistema Nervoso Central (VISNC)

	SVCR	VISNC
Sexo	Feminino	Masculino
Cefaléia	Aguda	Crônica, insidiosa
Líquor	Normal	Pleocitose >10/mm ³ , Proteínas > 80 mg/gl
Angiografia	Áreas difusas de estenose e dilatação	Frequentemente normal. Áreas difusas de estenose e dilatação.
Patologia	Sem alterações inflamatórias	Vasculite granulomatosa
Tratamento	Corticóide e/ou bloqueadores canal de cálcio	Corticóide e ciclofosfamida

*náuseas, vômitos e diarreia (no caso da rivastigmina, a ocorrência de eventos adversos é menor com o adesivo transdérmico do que com as apresentações orais).

Avaliação: A primeira etapa da avaliação de pacientes suspeitos de vasculite é a história e exame detalhados. Não há teste laboratorial característico de VISNC. A tabela abaixo lista exames que podem ser úteis. Estes exames visam primariamente detectar evidências de vasculite sistêmica e malignidade. Avaliação laboratorial de casos suspeitos de vasculite do sistema nervoso central.

Quadro 2 - Avaliação laboratorial de casos suspeitos de vasculite do sistema nervoso central

Hemograma, hemossedimentação, proteína C reativa

Perfil metabólico

c-ANCA e p-ANCA

Perfil para hepatites B e C

Perfil para colagenoses

Crioglobulinas

Fator de Willebrand (antígeno relacionado ao fator VII)

Anticardiolipina, anticoagulante lúpico, PTT

Ressonância magnética do encéfalo

Exame de líquor

Angiografia cerebral

Biópsia cerebral

Ressonância magnética - A sensibilidade da ressonância magnética em casos comprovados por biópsia de VISNC é de 100%. As alterações observadas incluem infartos cerebrais múltiplos e de várias idades, localizados tanto na córtex quanto na substância branca. Pode-se observar também áreas de intensificação de contraste nas meninges. Angiografia cerebral é importante na avaliação de vasculites do SNC, sendo mais sensível nas vasculites dos vasos de calibre maior. As alterações observadas são constrições segmentares seguidas de dilatações. Estes achados não são específicos e podem ocorrer em vasoespasmos, infecções, embolias, doença aterosclerótica e estados de hipercoagulabilidade. O exame é pouco sensível e as alterações não são específicas. **Biópsia cerebral** - É considerada nos quadros clínicos de síndrome meníngea e quando há suspeita de tumor ou infecção. O procedimento consiste em retirada de um fragmento em cunha da ponta do lobo temporal direito, incluindo-se a leptomeninge. A sensibilidade é baixa. **Tratamento:** Os tratamentos são empíricos, sem ensaios clínicos controlados e são baseados em corticoesteróides, ciclofosfamida, azatioprina, imunoglobulina IV. Corticóide pode ser usado na forma oral (prednisona 1 mg/kg/d) e em forma de pulsoterapia (metilprednisolona 1000 mg IV durante 3 ou 5 dias). Ciclofosfamida é geralmente usada na forma de pulsoterapia na dose de 0,5 a 1,0 g/m² mensalmente, até remissão dos sintomas (geralmente durante 3-6 meses). Azatioprina é introduzida após a indução da remissão na dose de 1 mg/kg/d durante 4 semanas, com a dosagem sendo aumentada 0,5 mg/kg/d a cada 4 semanas até atingir 2,5 mg/kg/d. A imunoglobulina intravenosa é feita na dose de 2 g/kg em 2-5 dias. SVCR é tratada com corticoesteróide, às vezes na forma de pulsoterapia com metilprednisolona, associada bloqueadores de canal de cálcio como nimodipina e verapamil. Após 6-12 semanas a angiografia é repetida para se confirmar a resolução do vasoespasmos. O tratamento de vasculite do sistema nervoso central associada a vasculite sistêmica é dirigido ao tratamento da vasculite sistêmica, sendo a ciclofosfamida o imunossupressor preferido. **Conclusão:** Vasculites isoladas do sistema nervoso central geralmente apresentam-se como cefaléia, alterações cognitivas, déficits focais e participam do diagnóstico diferencial de numerosas síndromes clínicas. Em casos suspeitos de VISNC deve-se investigar a presença de vasculites sistêmicas, estados de hipercoagulabilidade, infecções e doenças malignas. A síndrome de vasoconstrição cerebral reversível é um diagnóstico diferencial importante por serem o tratamento e o prognóstico diferentes. Não há testes específicos para VISNC. O diagnóstico é baseado na correlação entre clínica, ressonância magnética, angiografia, exame de líquor e exames de laboratório. Não há estudos controlados sobre tratamentos. Empiricamente, é usado corticoesteróide, ciclofosfamida, azatioprina e imunoglobulina venosa para o tratamento de vasculites e corticóide e bloqueador de canal de cálcio para SVCR.

014 – SÍNDROME CLÍNICA ISOLADA

Lana-Peixoto MA

CIEM – Centro de Investigação em Esclerose Múltipla - Serviços de Neurologia e de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central que pode ocasionar grave incapacidade neurológica. Embora seu curso clínico seja muito variável, a grande maioria dos pacientes tem curso recorrente remittente. Nestes casos, a doença se inicia por um episódio agudo ou subagudo de déficit neurológico focal secundário a uma lesão isolada da substância branca, seguido de recuperação parcial ou total. Esta apresentação clínica inicial é conhecida como *síndrome clínica isolada (SCI)* ou *primeiro episódio desmielinizante*. Em 46% dos casos a SCI refere a envolvimento de tratos longos (motores ou sensitivos); 21% são sintomas de neurite óptica; 10% são síndromes de tronco encefálico (vertigens, diplopia, nistagmo, ataxia, envolvimento de nervos cranianos); e 23% são anormalidades multifocais (Confavreux C, et al., 2000). Várias questões se interpedem quando um paciente se apresenta com o quadro clínico de SCI, tais como (1) Este quadro é realmente devido à desmielinização? (2) Qual o risco de desenvolvimento de EM? (3) Qual a propedêutica necessária? (4) O que devemos dizer ao paciente? (5) O paciente deve ser tratado para prevenir o desenvolvimento de EM? A história clínica e o exame físico devem ser realizados por médico experiente em EM. Exames laboratoriais devem incluir além do hemograma e VHS, a dosagem de vitamina B12, serologia para sífilis, borreliose, HIV e HTLV I-II; fator antinúcleo, e atividade da enzima conversora da angiotensina. A imagem por ressonância magnética (IRM) do encéfalo e da medula tem grande importância no diagnóstico diferencial da SCI assim como na avaliação do risco de sua transformação em esclerose múltipla clinicamente definida (EMCD). A IRM deve sempre ser realizada com injeção de gadolínio em aparelho não inferior a 1,5 Tesla (Coyle P, et al., 2008). O exame do LCR com pesquisa de bandas oligoclonais (BOC) por isofocalização elétrica e dosagem do índice de IgG são particularmente úteis no diagnóstico da SCI e na avaliação de seu risco de transformação em EMCD. O diagnóstico diferencial inclui ampla faixa de condições como neuromielite óptica, doenças infecciosas como as secundárias a HIV, herpes vírus, sífilis, borrelia; deficiência de vitamina B12, doenças autoimunes do tecido conectivo como LES e síndrome de Sjögren, neuropatia óptica isquêmica anterior, malformações vasculares do tronco encefálico, doença vascular cerebral isquêmica e compressões medulares. O risco de transformação da SCI em EM é variável dependendo de grande número de fatores. Por definição, pacientes com SCI ainda não apresentam EM, de modo que há necessidade que os critérios de diagnóstico de EM, segundo o Painel Internacional de McDonald (McDonald I, et al, 2000) sejam cuidadosamente estabelecidos antes que os pacientes recebam tratamento para EM. Lesões cerebrais à IRM do encéfalo são encontradas em 50-70% dos pacientes à época de ocorrência da SCI e sua presença não é suficiente para o diagnóstico de EM. O diagnóstico de EM repousa nos pilares de dispersão espacial e dispersão temporal das lesões. Os critérios de disseminação espacial para o diagnóstico de EM de Barkof et al., 1997, posteriormente modificados por Tintoré e colegas (Tintoré M, et al., 2000), incluem três de quatro dos seguintes: (1) ³ 1 lesão Gd+ ou ³ 9 lesões em T2 (na ausência de lesão Gd+); (2) ³ 1 lesão infratentorial; (3) ³ 1 lesão subcortical; (4) ³ 3 lesões periventriculares. Recentemente a Revisão do Painel de Amsterdam, 2005, sugeriu que (1) 1 lesão medular Gd+ substitui 1 lesão cerebral Gd+ ; e (2) 1 lesão medular substitui 1 lesão infratentorial (mas não subcortical nem periventricular). Segundo o Painel de Amsterdam (Polman CH, et al., 2005) há duas maneiras de mostrar disseminação temporal pela IRM: (1) detecção de lesão Gd+ na primeira IRM realizada ≥ 3 meses após a SCI fora do local do evento inicial; ou (2) detecção de uma nova lesão em T2 em qualquer época comparada com IRM de referência feita ³ 1 mês após início do evento clínico. O risco de transformação de SCI em EM tem sido melhor avaliado em relação à neurite óptica que às outras SCI. No Brasil o único trabalho foi realizado em época anterior à disponibilidade da IRM, sendo encontrado risco de 8% em homens e 14% em mulheres em cerca de 5 anos (Lana-Peixoto MA, et al., 1991). Nos Estados Unidos o *Optic Neuritis Treatment Group (Optic Neuritis Treatment Group, 1997)* encontrou risco em 5 anos de 16% em pacientes com IRM normal e de 51% em pacientes com IRM alterada à época da SCI. Após 15 anos da ocorrência da SCI o *Optic Neuritis Treatment Group (Optic Neuritis Treatment Group, 2008)* demonstrou que o risco de EM é de 25% quando a IRM inicial é normal. Com 1 lesão apenas à IRM, a chance de transformação para EM passa para 60%; com 2 lesões ela é de 68% e com 3 ou mais lesões o risco atinge 78%. Outros autores (Söderstrom S, et al., 1998) demonstraram que o fenótipo Dw2 e a presença de BOC no LCR são fatores preditivos de transformação de SCI em EM. Por outro lado a ocorrência de menos que três lesões à IRM do encéfalo e a ausência de BOC no LCR constituem fator preditivo negativo. Pacientes com SCI e maior número de lesões à IRM tem sido considerados como de alto risco de transformação em EM e recebido tratamento com drogas modificadoras da doença para adiar o tempo de progressão para EMCD. Os estudos CHAMPS (Jaccobs LD et al.,2000), ETOMS (Comi G, et al.,2001), BENEFIT (Kappos L, et al., 2006) e PRECISE (Comi G, et al., 2008) tem demonstrado a eficácia dos agentes imunomoduladores interferon beta-1a intramuscular (*Avonex*), interferon beta-1a subcutâneo (*Rebif*), interferon beta-1b, e acetato de glatirâmer (*Copaxone*) na redução do risco de transformação da SCI em EMCD. Estes estudos revelam que as taxas de redução atingem até 50% e que há também redução do aparecimento de novas lesões à IRM. É possível também que os imunomoduladores também contenham o aumento da incapacidade nos pacientes que convertem para EMCD. Os corticosteróides por via endovenosa em dose elevada continuam sendo importantes no tratamento da fase aguda da SCI. Seus rápidos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores diminuem a duração dos sintomas e da incapacidade neurológica funcional, restaurando a barreira hematoencefálica.

Frota ERC

Doutora em Clínica Médica/Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da USP-Ribeirão Preto. Neurologista assistente do Hospital das Clínicas da UFMG.

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença auto-imune complexa e heterogênea, de etiologia ainda não esclarecida. Comum na maior parte da Europa, Estados Unidos da América e Canadá, onde ocorre com prevalências entre 30 e 300/10000hab, tem uma distribuição geográfica muito peculiar, sendo menos prevalente na Ásia e nos trópicos. Mulheres são mais afetadas numa razão M:F crescente. A idade de início se concentra dos 20 aos 35 anos, sendo rara antes dos 10 e após 50 anos. Estudos com gêmeos idênticos, irmãos, meio-irmãos e filhos adotados mostraram que o risco de desenvolver EM é de 25 a 30% nos gêmeos idênticos, decresce à medida que o parentesco se distancia, sendo de 3 a 5 % nos irmãos, e chega ao mesmo risco da população geral em adotados, que dividem o mesmo ambiente, mas não o mesmo pool de genes. Nas últimas décadas, a imunopatogenia da EM tem sido melhor compreendida, contribuindo para a escolha de genes candidatos. O linfócito T CD4+, as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH), citocinas, quimiocinas e integrinas, associadas à imunopatogênese, tiveram seus genes estudados. Dentre estes somente moléculas do CPH demonstraram uma correlação significativa. O sistema HLA (abreviação de Human Leukocyte Antigen) é codificado no braço curto do cromossomo 6 onde estão cerca de 150 genes relacionados à proteínas do sistema imune. Dentre eles os genes que fazem parte do CPH codificam três classes de moléculas denominadas HLA classe I, HLA classe II e HLA classe III. É um locus altamente pleomórfico, existem centenas de alelos conhecidos contribuindo para a grande diversidade do sistema imune equipando-o com a capacidade de responder aos mais diversos antígenos. A região que codifica as moléculas de HLA classe II, responsáveis pela apresentação dos antígenos aos linfócitos T, codifica três tipos de moléculas DR, DQ e DP. Os alelos DR foram associados ao aumento do risco de desenvolver doenças auto-imunes. O alelo HLA-DRB1*1501 está associado à EM nos norte-americanos, canadenses e norte europeus, e brancos brasileiros. O alelo HLA-DRB1*1503 está associado com susceptibilidade em afro-americanos, e mulatos brasileiros. O alelo HLA-DRB1*1501 e os alelos HLA-DRB1*0301 e HLA-DRB1*0401 estão associados à EM na população da Sardenha. Outros genes, não HLA, não mostraram correlações consistentes. A susceptibilidade genética, entretanto não explica as peculiaridades da distribuição da doença no mundo. A prevalência aumentada de EM assim como de outras doenças auto-imunes em países desenvolvidos levou a se pensar que a baixa exposição aos antígenos na infância, nesses países, levariam a reações auto-imunes na vida adulta (Teoria da Higiene). Estudos com migrações, entretanto corroboraram a idéia de que outros fatores ambientais agem sobre o sistema imune e sobre a susceptibilidade genética no caso da EM. Populações que migraram de diferentes países para Israel, da Inglaterra para a África do Sul e Austrália mostraram uma diminuição das taxas de prevalência entre os migrantes em relação aos locais de origem. Um grande estudo foi feito em 1985 com veteranos da guerra da Coreia, observando mais de 5000 pacientes com EM que migraram de um local para outro dentro dos Estados Unidos. A taxa de prevalência observada foi uma média entre o local de origem e o local de moradia, sendo mais próximo do último se a migração havia ocorrido na infância. Vários fatores ambientais, poluição, índice pluviométrico, minerais na água foram então correlacionados com a doença, sendo que nenhum deles resultou em correlação exceto a latitude. Há mais de 30 anos foi proposto que esta diferença na prevalência conforme a latitude estaria relacionada à intensidade da luz solar e disponibilidade de vitamina D3. Em latitudes maiores que 42° a radiação UVB, no inverno, é completamente absorvida pela atmosfera e mesmo longas exposições à luz solar não são suficientes para produção da vitamina D3 e seus níveis caem. Alimentos ricos em óleo de peixe devem ser usados para obtenção da vitamina. Na Noruega, populações costeiras, que ingerem grande quantidade de alimentos com óleos de peixe apresentavam prevalência menor de EM que as populações interiores. Num grande estudo canadense recente, correlacionou-se a mortalidade da doença com as ocupações dos indivíduos, mostrando uma prevalência baixa de mortalidade pela EM naqueles indivíduos cujas ocupações exigiam exposição solar, em relação aqueles que trabalhavam em interiores. Em 2006 na Tasmânia, encontrou-se uma correlação entre a exposição de mais de 2 horas ao sol na idade de seis aos 10 anos com menor risco de EM. Outros fatores ambientais como os vírus Epstein Barr e Herpes virus foram estudados como possível fator etiológico sem que uma correlação consistente fosse encontrada. No Brasil os estudos de prevalência estão apenas começando. A prevalência determinada para Recife foi de 1,36/100.000hab., para São Paulo de 15/100.000hab., Londrina 14/100.000 hab, e Belo Horizonte 18/100.000hab. A população brasileira é fruto de 500 anos de misturas inter-raciais, com diferentes contribuições de cada uma das etnias, africana, indígena e européia em cada estado brasileiro. A presença do alelo HLA-DRB1*1501 em populações brancas do sudeste mostra que populações européias tiveram influência na ocorrência de EM nestes estados. Por outro lado a presença do alelo HLA-DRB1*1503, que ocorre em negros africanos e parece ser um ancestral do primeiro, mostra que a população africana também foi susceptível, na mistura com a européia a adquirir EM. Além disso, fatores ambientais completamente diferentes, tanto da África quanto da Europa, podem ter contribuído para diferentes prevalências, num país com o tamanho do nosso. Estudos na genética das doenças como EM seriam muito elucidativas em nossa população miscigenada.

Referências: 1. Kantarci, O.H. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol*, 2008. 28(1): p. 7-16. 2. Brum DG, Barreira AA, Louzada-Junior P, Mendes-Junior CT, Donadi EA. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. *J Neuroimunol* 2007; 189:118-124. 3. Ascherio, A; Munger, C. Epidemiology of Multiple Sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol*, 2008. 28(1): p. 17-28.

Teixeira AL

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Em uma perspectiva teleológica, define-se inflamação como a resposta tecidual frente a uma lesão. Os processos inflamatórios integram o sistema imune inato, sendo altamente regulados. Nas doenças inflamatórias do sistema nervoso central ou periférico como, por exemplo, na esclerose múltipla e na polineuropatia desmielinizante crônica, o papel da inflamação na gênese dos sintomas clínicos é óbvio. Nos últimos anos, vários trabalhos na literatura também têm implicado mecanismos inflamatórios na fisiopatologia de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, em que fatores inflamatórios não eram previamente considerados, como nas doenças neurodegenerativas e nos transtornos do humor. Esses estudos baseiam-se, sobretudo, na quantificação dos níveis de citocinas na circulação sanguínea, no líquido ou no tecido cerebral de pacientes em comparação a controles (revisto por Teixeira et al., 2008). Citocinas são peptídeos produzidos e liberados por células do sistema imune com potencial para interferirem no metabolismo de sistemas de neurotransmissores, nas atividades neuroendócrina e neuronal, na regulação do crescimento e da proliferação das células da glia. Nosso grupo de pesquisa vem investigando ativamente os níveis circulantes de citocinas e outras moléculas relacionadas com a resposta imune/inflamatória em várias doenças cerebrais, procurando correlacioná-las com parâmetros clínicos. Essa estratégia, além de contribuir para o estudo do envolvimento de moléculas inflamatórias nessas doenças, tem o potencial de identificar candidatos a biomarcadores diagnósticos e/ou prognósticos. Identificamos aumento dos níveis circulantes de moléculas inflamatórias, como os receptores solúveis de TNF- α , em pacientes com doença de Parkinson. Interessantemente, os níveis de sTNFR1 e sTNFR2 correlacionaram-se com a idade dos pacientes (dados não publicados). Cabe mencionar que idosos tendem a exibir um perfil pró-inflamatório de citocinas circulantes quando comparados a jovens, mas que tende a acentuar-se em pacientes com doenças neurodegenerativas, como na doença de Parkinson e na doença de Alzheimer (Coelho et al., 2009). Também descrevemos, em consonância com a literatura, um perfil inflamatório nos transtornos psiquiátricos crônicos, como esquizofrenia, depressão maior e transtorno bipolar (Grassi-Oliveira et al., 2009). Ressalta-se que resultados bastante promissores foram obtidos com o estudo das quimiocinas em doenças neuroinflamatórias. As quimiocinas constituem uma grande família de citocinas responsáveis pelo recrutamento de leucócitos, incluindo a migração dos mesmos para locais de inflamação tecidual a partir da circulação sanguínea. As quimiocinas são polipeptídios de 8 a 12 kDa, sendo classificadas nas subfamílias XC, CC, CXC e CX3C conforme o número e a localização dos resíduos de cisteína N-terminais. As duas principais subfamílias constituem as quimiocinas CC, que possuem dois resíduos de cisteína adjacentes, e as CXC, em que os resíduos de cisteína são separados por um aminoácido X. A família CC atua sobre vários tipos celulares incluindo monócitos, linfócitos T, basófilos, eosinófilos e células dendríticas; enquanto as quimiocinas CXC agem principalmente sobre os neutrófilos. Já foram descritas aproximadamente 50 quimiocinas humanas que interagem com diferentes receptores de quimiocinas. Os receptores de quimiocinas expressam-se predominantemente em leucócitos e classificam-se em XCR, CCR, CXCR e CX3CR conforme a natureza da quimiocina ligante. A maioria dos receptores reconhece mais de uma quimiocina, conferindo considerável redundância a esse sistema. Estudamos inicialmente os níveis séricos e no líquido de quimiocinas em crianças portadoras de coreia de Sydenham, a manifestação neurológica da febre reumática. Observamos que as quimiocinas MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10, envolvidas no recrutamento de linfócitos de perfil predominantemente Th1, encontravam-se elevadas no soro de pacientes com coreia aguda em relação a controles assintomáticos e pacientes com a forma persistente da coreia. Esses resultados corroboraram a natureza imune-mediada da coreia reumática, questionando se processos autoimunes estariam relacionados à persistência dos sintomas além da fase aguda (Teixeira et al., 2004). Em seguida, investigamos o envolvimento das quimiocinas na esclerose múltipla, doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central. De acordo com dados da literatura internacional, observamos que os pacientes em surto (ou seja, com sintomas agudos indicativos da presença de processo inflamatório em atividade) apresentavam simultaneamente níveis elevados de IP-10/CXCL10 e níveis diminuídos de MCP-1/CCL2 no líquido. Demonstramos ainda que, após o tratamento dos pacientes em surto com pulsoterapia com metilprednisolona, ocorria uma queda dos níveis de IP-10/CXCL10 e uma elevação de MCP-1/CCL2 no líquido (Moreira et al., 2006). Sugerimos que essas duas quimiocinas poderiam ser utilizadas como marcadores da atividade ou surto da doença. Posteriormente, passamos a explorar o potencial das quimiocinas como biomarcadores em doenças infecto-parasitárias. Demonstramos, por exemplo, que pacientes com esquistossomose apresentavam níveis séricos elevados das quimiocinas MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, eotaxina/CCL11 e eotaxina2/CCL24, todas envolvidas no recrutamento de células comprometidas com resposta de perfil predominantemente Th2. Quando o líquido de pacientes com esquistossomose medular foi analisado, não se observou aumento dos níveis de quimiocinas, contrariamente ao encontrado, por exemplo, na mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) (Sousa-Pereira et al., 2006). Interessantemente, observamos que os pacientes portadores de HAM/TSP apresentavam níveis séricos muito elevados das quimiocinas MIG/CXCL9 e IP-10/CXCL10 (envolvidas na resposta Th1) em relação a pacientes infectados com o vírus HTLV-1 sem a mielopatia. Em contraste, os pacientes com HAM/TSP exibiam níveis circulantes menores de quimiocinas relacionadas ao recrutamento de células de perfil predominantemente Th2, como o MCP-1/CCL2 (Guerreiro et al., 2006). Em conjunto, esses dados sugerem que as quimiocinas poderiam auxiliar o diagnóstico diferencial das mielopatias e, eventualmente, prever a conversão de estado de infecção pelo HTLV para HAM/TSP (Guerreiro et al., 2006). Em conclusão, fenômenos inflamatórios estão direta ou indiretamente relacionados com uma série de doenças neurológicas. Assim, determinadas moléculas inflamatórias têm o potencial de serem relevantes biomarcadores dessas doenças.

Referências: 1. Coelho FM, Narciso FM, Oliveira DM, Pereira DS, Teixeira AL, Teixeira MM, Souza DG, Pereira LS. sTNFR-1 is an early inflammatory marker in community versus institutionalized elderly women. *Inflamm Res* 2009 (in press). 2. Grassi-Oliveira R, Brietzke E, Pezzi JC, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. Increased soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63: 202-208. 3. Guerreiro JB, Santos SB, Morgan DJ, Porto AF, Muniz AL, Ho JL, Teixeira AL, Teixeira MM, Carvalho EM. Levels of serum chemokines discriminate clinical myelopathy associated with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) disease from HTLV-1 carrier state. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145: 296-301. 4. Mendonça VA, Malaquias LC, Brito-Melo GE, Castelo-Branco A, Antunes CM, Ribeiro AL, Teixeira MM, Teixeira AL. Differentiation of patients with leprosy from non-infected individuals by the chemokine eotaxin/CCL11. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77: 547-550. 5. Moreira MA, Tilbery CP, Monteiro LP, Teixeira MM, Teixeira AL. Effect of the treatment with methylprednisolone on the cerebrospinal fluid and serum levels of CCL2 and CXCL10 chemokines in patients with active multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:109-113. 6. Sousa-Pereira SR, Teixeira AL, Silva LC, Souza AL, Antunes CM, Teixeira MM, Lambertucci JR. Serum and cerebral spinal fluid levels of chemokines and Th2 cytokines in *Schistosoma mansoni* myeloradiculopathy. *Parasite Immunol.* 2006; 28: 473-478. 7. Teixeira AL, Bauer ME, Nicolato R, Reis HJ, Palotas A. Cytokines and the brain: beyond immune response. In: Fedorovich SV (Ed). *Signal transduction in nervous cells.* Trivandrum: Research Signpost, 2008. p. 95-115. 8. Teixeira AL, Cardoso F, Souza AL, Teixeira MM. Increased serum concentrations of monokine induced by interferon-gamma/CXCL9 and interferon-gamma-inducible protein 10/CXCL-10 in Sydenham's chorea patients. *J Neuroimmunol.* 2004;150:157-162.

Darwich RZ

Hospital Risoleta Tolentino Neves e BIOCOR Instituto

As afecções vasculares que envolvem o sistema nervoso central estão entre as principais causas de mortalidade e morbidade nas sociedades atuais. Os fatores de risco são amplamente conhecidos tais como hipertensão arterial, elevação da taxa de colesterol, diabetes mellitus, tabagismo e sedentarismo. A despeito do reconhecimento destes fatores, não houve uma mudança significativa nos hábitos de vida das pessoas. A idade relaciona-se diretamente com o risco de evento cérebro vascular, sendo o fator de risco isolado com maior significância. Com o envelhecimento populacional observado em vários países, incluindo o Brasil, é de fundamental importância que se realize um maior esforço na compreensão básica das doenças cérebro vasculares pelos profissionais envolvidos, uma divulgação efetiva entre públicos leigos, assim como formação de neurologistas vasculares capazes de darem respostas aos desafios futuros. Discutiremos como a neuroradiologia intervencionista pode ajudar no entendimento das patologias cérebro vasculares, trocaremos informações que permitam ao neurologista decidir sobre quais procedimentos serão benéficos para seu paciente, indicar e discutir indicações de intervenção no paciente com quadro vascular agudo. Dividida inicialmente em dois grandes grupos, as doenças vasculares podem ser hemorrágicas ou isquêmicas, esta última correspondendo a cerca de 85% dos casos. As formas hemorrágicas freqüentemente apresentam lesões estruturais como malformações arteriovenosas ou aneurismas saculares, ou ainda dissecções arteriais intracranianas. Uma forma frequente de fenômeno hemorrágico é o hematoma intracerebral do paciente com hipertensão arterial, e que possivelmente associa-se a lesões estruturais microscópicas. A hemorragia oriunda da ruptura de aneurismas é doença com mortalidade imediata que varia entre 32-67%, com dependência definitiva próxima a 20%, com incidência populacional entre 7.8 e 21.4 / 100.000 habitantes. A abordagem de pacientes com quadros hemorrágicos evoluiu de forma muito significativa nas últimas três décadas, tanto do ponto de vista neurocirúrgico quanto do surgimento na década de 70/80 do tratamento endovascular. Hoje mais do que disputar quais formas de abordagem devem prevalecer, a associação de terapêuticas se impõe, a multidisciplinaridade é a regra nas equipes que se interessam pelo cuidado com estes pacientes. As doenças isquêmicas cérebro vasculares podem decorrer do envolvimento em territórios arteriais distantes, assim como do coração, necessitando às vezes de extensa propeidêutica para sua adequada identificação. Reconhecer e identificar quais pacientes vão se beneficiar com o estudo angiográfico cérvico-craniano é decisão freqüente entre neurologistas, cardiologistas e o neuroradiologista. Estudos multicêntricos como Nascet, Acas e Ecst definiram quais pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico para lesões extra cranianas das artérias carótidas, reduzindo o risco de isquemia cerebral tardia. Recentemente a angioplastia de carótida surgiu como terapêutica alternativa para esta abordagem, ainda que grandes estudos e as diretrizes das sociedades a confinam como terapêutica em estudo. Abordaremos o tratamento endovascular nas doenças obstrutivas que acometem de forma mais significativa as bifurcações das artérias carótidas, discutiremos em parte as lesões da circulação posterior, assim como as lesões que acometem a circulação a nível intracraniano. As dissecções arteriais são diagnosticadas com mais frequência, podendo envolver tanto a circulação extra e como intracraniana, nesta última se apresentando como fenômeno hemorrágico ou isquêmico. Quando envolve a circulação extra craniana, o risco de isquemia cerebral é maior nas primeiras semanas, não havendo ainda definição clara qual a melhor terapia para sua prevenção. Há estrita indicação para a abordagem endovascular, estando a angiografia por subtração digital indicada em muitos casos. Nos casos em que ocorrem hemorragia subaracnóidea, a intervenção endovascular pode ter sua indicação precisa. É freqüente a necessidade de controles angiográficos devido á mudança contínua por ser um processo ativo e contínuo a nível intravascular. Daremos ênfase á discussão da decisão terapêutica, às técnicas possíveis, e apresentaremos resultados. Abordaremos também de que maneira a neuroradiologia se integra com o grupo de neurologistas dedicados a trombólise no AVC isquêmico agudo, colaborando no diagnóstico topográfico arterial, com implicações prognósticas, assim como em indicações de trombólise intravascular primária ou de resgate. Em realidade a neuroradiologia diagnóstica e terapêutica tornou-se especialidade fundamental na discussão clínica, estudo vascular e tomada de decisão para os grupos que estão dedicados á doença cérebro vascular.

Sant'Anna RV

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia. Coordenador do Serviço de Neurologia e UAVC do Hospital Risoleta Tolentino Neves – FUNDEP/UFMG – Belo Horizonte/MG. Neurologista do Biocor Instituto de Doenças Cardiovasculares - Belo Horizonte/MG

Desde a última década do século passado, em alguns países da Europa e América do Norte, boa parte dos pacientes vítimas de acidente vascular cerebral agudo já vem sendo tratados em unidades especializadas para este fim: as denominadas Unidades de AVC (UAVC). Tais unidades foram desenvolvidas a partir do conceito das unidades coronarianas (UCO) que, já há vários anos, demonstravam grande efeito sobre o prognóstico das síndromes coronarianas e arritmias cardíacas agudas. No intuito de também tentar proporcionar alguma melhora no prognóstico das doenças cerebrovasculares agudas, dada a sua importância epidemiológica em todo o mundo, foram propostos diversos modelos de UAVC pelo mundo. Porém, somente na última década, surgiram estudos científicos consistentes comparando os diversos modelos e sua real eficácia em relação aos cuidados considerados, até então, convencionais. Conceitualmente, as UAVCs nada mais são que unidades hospitalares especializadas no atendimento de vítimas de AVC (isquêmico ou hemorrágico), com logística de trabalho coordenada, necessariamente interdisciplinar, com protocolos de atendimento pré-estabelecidos. É importante que se desmistifique tais unidades, não criando a falsa impressão da necessidade de uma estrutura física e tecnológica extremamente avançada para obtenção dos bons resultados. Não há como negar que o grande fator impulsionador do crescimento do número de UAVCs pelo mundo, bem como dos estudos a esse respeito e interesse geral sobre o mesmo, foi o advento da evolução da terapia trombolítica na fase hiperaguda do AVC. Porém, os estudos demonstram que há uma melhora do prognóstico dos pacientes tratados em UAVCs independente da terapia trombolítica. Portanto, também não devemos alimentar a idéia de que uma UAVC se trate de uma unidade voltada a trombolise no AVC agudo. Deve-se entender a terapia trombolítica como mais uma ferramenta, dentre várias, a ser utilizada numa UAVC. Os três tipos básicos de UAVC são: 1. Unidade Aguda: com tempo médio de internação de aproximadamente 5 dias. Normalmente mais voltada para a monitorização intensiva na fase aguda, sem foco no início precoce de reabilitação. Frequentemente associadas a neuro-UTIs. Após um período previsto os pacientes são transferidos para uma unidade comum de cuidados clínicos ou unidade de reabilitação; 2. Unidade de Reabilitação: admite pacientes após a fase aguda, com foco na reabilitação dos déficits adquiridos e adaptações funcionais; 3. Unidade Mista: tempo de internação médio de 2 semanas, focando monitorização intensiva ou semi-intensiva nos primeiros dias, prevenção e tratamento precoces das complicações de fase aguda e início precoce de reabilitação. Diversos estudos já demonstraram o benefício prognóstico do paciente vítima de AVC tratado em alguns modelos distintos de UAVC. São claras na literatura as reduções de mortalidade precoce e tardia, bem como a redução dos índices de institucionalização e de incapacidades incapacitantes. Há ainda alguns questionamentos a serem sanados sobre o modelo ideal, grau de monitorização, perfil do paciente com maior benefício, entre outros. Em 2003, uma grande metanálise publicada no Reino Unido – o Stoke Unit Trialists Collaboration (SUTC) – definiu que todos os pacientes vítimas de AVC se beneficiam do tratamento em uma UAVC, com evidência grau I, nível A. No estudo citado, as unidades selecionadas tinham uma configuração mista, sendo este, portanto, o modelo recomendado pela ESO (European Stroke Organization) em suas publicações. Diante deste e de diversos outros trabalhos nacionais e internacionais que concluem os benefícios das UAVCs, a Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, departamento da Academia Brasileira de Neurologia, publicou a Opinião Nacional em AVC, onde recomenda tal modalidade terapêutica, sugerindo alguns critérios. Mais recentemente, em consequência da multiplicação das UAVCs por todo o mundo, vieram questionamentos acerca do custo-efetividade do método. A grande heterogeneidade entre os modelos de UAVC e entre o custo da assistência nos diversos países, trouxeram resultados algo conflitantes. Infelizmente, no Brasil, ainda não há um grande estudo que possa refletir a nossa realidade. A maioria dos trabalhos internacionais publicados sobre o tema tem sugerido que o custo inicial, durante a fase aguda, é superior em relação ao cuidado convencional, porém num seguimento de maior prazo (3 a 12 meses), tende a ser mais econômica devido à melhora prognóstica. Não há dúvidas que os serviços nacionais dedicados à assistência deste perfil de pacientes devam se mobilizar no intuito de produzir dados mais consistentes, condizentes com a realidade do nosso país, respeitando todas as suas peculiaridades. Recomenda-se que as UAVCs tenham espaço físico definido e conte com uma equipe multidisciplinar atuante e bem coordenada, composta por neurologistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, psicólogo, nutricionista, assistente social, neurorradiologista, cirurgião/neurocirurgião vascular, cardiologista/geriatria/clínico geral. Treinamentos formais de toda a equipe devem ser promovidos regularmente. Alguns recursos propedêuticos são considerados fundamentais, tais como: laboratório de análises clínicas, eletrocardiograma, raio-x, tomografia computadorizada, ecocardiografia transtorácica e doppler de artérias cervicais. Alguns recursos são altamente recomendados: ecocardiografia transesofágica, ressonância magnética, doppler transcraniano e angiografia. A rotina das UAVCs devem proporcionar um processo de educação dos pacientes, familiares e cuidadores acerca da doença e cuidados pós-alta, além de proporcionar educação continuada à própria equipe. Considerando o crescente impacto social e econômico das doenças cerebrovasculares no Brasil e no mundo, a disseminação de UAVCs segue um curso aparentemente inexorável. A discussão sobre modelos mais eficazes e bem adaptados a nossa realidade já se configura em uma necessidade social e deve ser promovida por todos que se envolvem direta ou indiretamente com o problema. Além das discussões sobre as UAVCs propriamente ditas, faz-se necessária uma ampla discussão envolvendo profissionais de saúde e gestores do sistema saúde pública e privada, no intuito de se criar verdadeiros sistemas integrados de atendimento, vislumbrado integralmente todas as necessidades deste grupo de doentes, desde a atenção primária até as instituições dedicadas a reabilitação e leitos de retaguarda para cuidados clínicos prolongados.

Resende GL

Neurologista da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

As Neuropatias Periféricas são entidades comuns na prática neurológica diária. A prevalência na população geral gira em torno de 2 a 4 %, mas em pacientes com mais de 80 anos esta prevalência pode chegar a 8%. O termo Neuropatia Periférica indica qualquer desordem no sistema nervoso periférico. Nos países desenvolvidos a causa mais comum de neuropatia periférica é o diabetes mellitus. Em países em desenvolvimento a neuropatia causada pela lepra é bastante encontrada e em termos global é a causa mais prevalente. Outras causas sistêmicas comuns de neuropatia periférica incluem desordens metabólicas, agentes infecciosos, vasculites, toxinas e drogas. A apresentação clínica da neuropatia é bastante variável, incluindo alteração da sensibilidade, dor, fraqueza muscular ou atrofia e sintomas autonômicos. Esta variabilidade associada à causas múltiplas tornam necessário uma abordagem clínica lógica e seqüencial para se chegar ao diagnóstico. Diante de um paciente com sinais e sintomas indicativos de comprometimento do sistema nervoso periférico é possível sugerir ou até mesmo definir o diagnóstico apenas com a história clínica e o exame neurológico. Devido às dificuldades de acesso aos exames complementares como a eletroneuromiografia, testes laboratoriais específicos, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética na maioria das cidades brasileiras, uma abordagem clínica voltada para o diagnóstico se faz importante. Na avaliação clínica inicial de pacientes com neuropatia periférica, na ausência de exames complementares, algumas questões práticas nos ajudam a estabelecer as bases para o diagnóstico. Consideramos importantes para o reconhecimento da neuropatia periférica as sete perguntas. 1. *Quais os sistemas que estão envolvidos? (motor, sensitivo, autonômico, combinações)* Se somente sintomas motores estão presentes devemos considerar o diagnóstico de neuropatia motora. Envolvimento sensitivo está presente na maioria das neuropatias e se existe também alterações autonômicas o diabetes é a causa mais freqüente. 2. *Qual a distribuição dos sintomas/sinais? (em faixa nos membros e/ou tronco, proximal, distal, simétrica/assimétrica)*. Indicará os sítios de lesão, se está na raiz(es), plexo, ou troncos nervosos (mononeuropatia, mononeuropatia múltipla, polineuropatia). Nas polineuropatias a fraqueza costuma ser distal, afetando as extremidades dos membros inferiores mais que dos superiores, com distribuição distal das alterações sensitivas, conhecida como “botas e luvas”. Nas plexopatias os sintomas estão distribuídos nos segmentos proximais dos membros. Nas radiculopatias as alterações tanto sensitivas quanto motoras distribuem em um dermatomo. 3. *Qual a distribuição da fraqueza? (distal, ou distal e proximal; focal/assimétrica ou simétrica)*. Se a fraqueza é simétrica, distal e proximal nos membros pode-se tratar de uma polirradiculoneuropatia. Quando os sintomas sensitivos e motores têm distribuição simétrica distal nos membros com pouca fraqueza devemos considerar a possibilidade de neuropatias primariamente axonais. 4. *Qual a natureza do comprometimento sensitivo? (dor/queimação; perda proprioceptiva)*. Se a lesão é de fibras sensitivas finas o sintoma predominante é dor, já quando o envolvimento é maior nas fibras mielinizadas grossas, teremos ataxia da marcha. Na maioria das neuropatias teremos envolvimento tanto de fibras finas quanto fibras grossas. A polineuropatia diabética há envolvimento de as fibras finas em uma fase inicial e com a evolução as fibras grossas também são lesionadas. 5. *Qual é o tipo de evolução?* Aguda (dias até 4 semanas); Subaguda (de 4 a 8 semanas); Crônica (> 8 semanas). Dentro das polineuropatias desmielinizantes temos como exemplo da forma de apresentação aguda a síndrome de Guillain Barré, e da crônica a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica. 6. *Ocorreram eventos precedentes? (febre, uso de drogas, tóxicos)*. Infecções respiratórias, gastrintestinais são pródromos da Síndrome de Guillain Barré, vacinações ou cirurgia também podem estar relacionados às neuropatias desmielinizantes. Uso de determinadas medicações podem desencadear o aparecimento de neuropatias com no caso da Porfíria, Certos medicamentos podem ser tóxicos para o sistema nervoso periférico como os quimioterápicos, anti-retrovirais, antiarrítmicos etc. O abuso de bebidas alcoólicas e as deficiências de vitaminas são causas freqüentes de neuropatias. A ingesta excessiva de vitamina B6 causa uma neuropatia sensitiva. 7. *Há evidências de neuropatias hereditárias? (história de casos na família; ausência de sintomas sensitivos / presença de sinais sensitivos; pés cavos, escoliose na família)*. Diante de uma neuropatia de evolução crônica devemos avaliar a possibilidade de uma neuropatia hereditária. História de moneuropatias compressivas recorrentes somados existência de casos na família, sugere o diagnóstico de neuropatia familiar com susceptibilidade à compressão. A realização de ENMG em um membro da família pode ajudar neste diagnóstico. Respondidas estas questões teremos dados suficientes para definirmos síndromes clínicas o que nos orientará o diagnóstico e o tratamento.

Referências: 1. Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathies. *Sem Neurol* 1998;18:7-18. 2. England DJ, Asbury AK, Peripheral neuropathy, *The Lancet* 2004 : 363:2115-61. 3. Willison HJ, Winer JB, Clinical evaluation and investigation of neuropathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74 (suppl II).

Guimaraes RP

Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte

A doença foi descrita pela primeira vez em 1916 por Guillain, Barre e Strohl que ficaria conhecida mais tarde apenas como Síndrome de Guillain-Barre. Somente 40 anos depois da descrição clássica da paralisia flácida ascendente é que foi descrita a Síndrome de Miller Fisher. Em 1978, Asbury and Cornblath cunharam os primeiros critérios diagnósticos clínicos e eletrofisiológicos que são conhecidos e utilizados até hoje. Em 2004 um consenso da *American Academy of Neurology*, revisou e uniformizou estes conceitos. Em 2005 Hughes e Cornblath estabeleceram os atuais critérios diagnósticos eletrofisiológicos. A doença, conhecida como uma neuropatia autoimune, é subdividida em desmielinizante (polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda - AIDP) e axonal (neuropatia aguda motora axonal - AMAN e neuropatia aguda sensitivo-motora axonal - AMSAN). A variante mais comum é sem dúvida a Síndrome de Miller Fisher que se caracteriza por ataxia, oftalmoparesia e arreflexia. As outras variantes mais comuns são: (1) a paralisia faringo-cérvico-braquial aguda, (2) a polineuropatia craniana múltipla, (3) a paraparesia arreflexica, (4) a ptose palpebral sem oftalmoplegia, (5) a oftalmoplegia sem ataxia e (6) a paresia isolada do abducente. As variantes incomuns são: (1) a neuropatia panautônômica, (2) a paralisia facial bilateral com parestesias, (3) a polirradiculopatia lombar bilateral com hiporreflexia, e (4) a neuronopatia sensitiva aguda. Do ponto de vista epidemiológico a AIDP corresponde a 90% de todos os casos de SGB na Europa e nos USA e a AMAN é a principal variante axonal encontrada nestes países. Em grandes estudos na China, Japão, América central e do sul, as formas axonais podem corresponder a até 30-47% dos casos. A AIDP assemelha-se ao modelo experimental de neurite auto-imune e tem como base fisiopatológica a ação de macrófagos que penetram a bainha de mielina e desnudam os axônios. Já na AMAN/AMSAN os anticorpos anti-gangliosídeos danificam os axônios ao nível dos nós de Ranvier e/ou terminações nervosas causando bloqueio da transmissão neuromuscular. Em torno de 70% dos casos de AIDP, o curso é benigno após um período de piora que dura em torno de 2 semanas, seguido de um platô, e finalmente de melhora clínica com recuperação que pode ser completa. Entretanto 10-20% dos pacientes podem cursar de forma desfavorável, com fraqueza importante que acaba levando insuficiência respiratória. Alguns critérios de gravidade podem sugerir uma evolução mais protraída como: idade avançada, presença de disautonomia, presença de comprometimento axonal à EMG na AIDP, fase de início rápida, infecção prévia por *Campylobacter jejuni* e citomegalovirus, Score de Hughes para incapacidade 4 ou 5 no nadir, envolvimento bulbar, envolvimento de MMSS, progressão rápida. A Escala de Incapacidade Motora na SGB (0 saudável, 1 sintomas e sinais leves, 2 capaz de andar 5m sem ajuda, 3 capaz de andar 5m com ajuda, 4 acamado ou na cadeira de rodas, 5 requer ventilação mecânica, 6 morte) é de grande auxílio na avaliação de pacientes com potencial para necessitar de ventilação mecânica, devendo-se monitorar de perto pacientes que alcancem o grau 3 ou maior. O tratamento se baseia inicialmente em medidas suportivas como: identificar os fatores que indicam a necessidade de ventilação mecânica, monitorar a capacidade vital (>15-20 ml/Kg), profilaxia de TVP, monitorização para identificar falência autonômica, retenção urinária, íleo, dor. As duas principais modalidades de terapia específica são a plasmaferese e a imunoglobulina endovenosa (Ivlg). A plasmaferese foi identificada como sendo útil no tratamento da SGB há quase 20 anos. Está indicada nas primeiras 4 semanas mas alcança maior benefício se iniciada na primeira semana. Deve-se trocar de 200-250ml de plasma/Kg de peso em cada sessão, em um total de 5 sessões. Entre as dificuldades da aplicação desta técnica estão o alto custo, a necessidade de pessoal treinado e grandes centros, os efeitos adversos, a dificuldade de se usar em crianças e a necessidade de acesso central. Quatro a 5 plasmafereses em um período de 1-2 semanas é o indicado. Um número maior de trocas aumenta os efeitos colaterais sem benefícios correspondentes. Entre os benefícios se destacam a retirada mais rápida do ventilador, a redução do número de pacientes necessitando de VM, a recuperação motora em menor tempo. A Ivlg é a modalidade preferida para o tratamento da SGB na maioria dos grandes centros. Está indicada nas primeiras 2 semanas. A dose padrão é de 0,4g/kg/dia por 5 dias ou 2g/kg/dia por 2 dias. Observa-se uma diferença significativa, nos pacientes tratados, com respeito a duração da ventilação mecânica, morte e incapacidade residual. Tem um efeito comparável ao da plasmaferese, com menores efeitos colaterais (cefaléia, calafrios, lombalgia, desconforto torácico, mialgias, meningite asséptica, necrose tubular renal reversível e tromboembolismo). É eficaz em adultos e crianças. Sendo as chances de completar o tratamento maiores com a imunoglobulina do que com a plasmaferese. Não há, até o momento, indício de benefício extra em se associar Ivlg e plasmaferese. A associação de Ivlg e metilprednisolona intravenosa pode ser recomendada em casos severos (menor duração da melhora motora). Os corticosteróides, como a metilprednisolona intravenosa ou corticosteróides orais não mostram evidência de melhorar a recuperação dos pacientes com SGB. Em casos protraídos de SGB severa, a adição de corticosteróides à Ivlg pode ser considerada, pois pode reduzir o tempo para alcançar a deambulação.

Referências: 1. Cosi V., Versino M. Guillain-Barre Syndrome. *Neurol Sci* (2006) 27;S47-51. 2. Willison HJ. Basic and Clinical aspects of autoimmune disorders in peripheral nerves. *Acta Neurol Scand* (2006); 113 (Suppl 183):14-18. 3. Willison HJ., Overell R. Recent developments in Miller Fisher Syndrome and related disorders. *Cur Opin Neurol* (2006); 18:562-66. 4. Shahar E. Current therapeutic options in severe Guillain-Barre Syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2006 Jan-Feb;;29 (1):45-51. 5. Hughes RA. *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barre syndrome. *The Lancet* 2004 Nov; (3):644. 6. Levin KH. Variants and mimics of Guillain-Barre syndrome. *Neurologist* 2004 Mar;10(2):61-74. 7. Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG. Diagnostic and Classification criteria for Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol* 2001;45(3):133-9. 8. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 1986 nov;43(11):1150-2. 9. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: how effective? *J Child Neurol* 2006 Nov 1;21(11):972-4. 10. Hughes RA, Swan AV, von Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 10;(2):CD001446. 11. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002063

021 – NEUROPATIA DA HANSENÍASE

Weffort JL

Prof. Dr. da Disciplina de Neurologia – UFTM – Uberaba. Responsável pelo Setor de Doenças Neuromusculares – UFTM – Uberaba. Diretor Acadêmico da AMB

A hanseníase é uma moléstia infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. A predileção em lesar os nervos periféricos, causando incapacidades e deformidades, são responsáveis pelo medo, pelo preconceito e pelos tabus que envolvem a doença. A hanseníase não teria a importância que tem se fosse apenas uma doença de pele contagiosa, porém é uma doença contagiosa que deforma, mutila e cria estigmas. Embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) esteja anunciando a eliminação da hanseníase como problema de Saúde Pública, isto é, chegar a uma prevalência de menos de um paciente para cada 10.000 habitantes, no terceiro milênio, a doença continua sendo um sério problema no mundo. Com a introdução da poliquimioterapia (PQT), a partir de 1981, a prevalência da hanseníase reduziu drasticamente. A prevalência global foi reduzida em mais de 80% nos últimos 10 anos. Em 1997 a estimativa no mundo era de 1,15 milhões de casos em contraste com os 10 a 12 milhões de casos estimados na década de 70. Cerca de 0,89 milhão dos casos estavam em tratamento, no início de 1997, contra 5,4 milhões de casos em 1985. Contudo cerca de 560.000 casos novos ainda são detectados a cada ano no mundo, cerca de 2 bilhões de pessoas vivem em países onde a prevalência é maior do que um doente para cada 10.000 habitantes e, aproximadamente, 2 milhões de doentes têm incapacidades físicas devido a hanseníase. A epidemiologia da hanseníase, particularmente sua distribuição geográfica, permanece com numerosas questões a serem esclarecidas. Atualmente, 80% dos casos novos concentram-se em países localizados na faixa intertropical: Índia, Brasil, Myamar, Madagascar, Nepal e Moçambique. A associação da hanseníase com condições desfavoráveis de vida, considerando-se fatores econômicos, higiênico-sanitários e biológicos são relevantes no entendimento da doença. O Brasil é o segundo país com o maior número de casos registrados, estando atrás apenas da Índia. No Brasil após a assinatura do compromisso para a eliminação da hanseníase, em 1991, houve uma redução da prevalência de 60%, em decorrência das altas por cura, no entanto, houve um aumento na detecção de casos novos em mais de 100%. Em 2002, detectaram-se 47.026 casos novos de hanseníase, representando um coeficiente de detecção de 2,69/10.000 habitantes. Alguns autores definem a hanseníase como sendo “doença crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, infecciosa em alguns casos e afetando o sistema nervoso periférico, a pele e alguns outros tecidos”. Uma vez que praticamente todo paciente com hanseníase apresenta neuropatia periférica, essa foi considerada mais freqüente que a neuropatia diabética em passado recente. Os sintomas nas fases iniciais, são constituídos pelas perdas sensitivas isoladas decorrentes de lesões dos ramos cutâneos intradérmicos (em número e topografia variada). Consequente a coexistência de várias áreas de hipoestesia ou anestesia cutânea, observada nas formas bacilíferas, tem-se um padrão em perda sensitiva em “mosaico”, diferente do padrão observado em lesões das raízes, plexos ou troncos dos nervos periféricos. Dor, tato e sensibilidade térmica são afetados, em ordem ainda não estabelecida. As lesões restritas aos ramos cutâneos não comprometem a sensibilidade vibratória e cinético-postural. O acometimento posterior de um ou mais troncos nervosos acarretará em sintomatologia sensitivo motora de um único nervo (mononeuropatia) ou de mais nervos (mononeuropatia múltipla). O fator determinante desta variabilidade é o estado imunológico do paciente. Na forma virchowiana a imunidade celular do hospedeiro é baixa o que propicia a disseminação hematogênica do bacilo, que se aloja preferentemente nos tecidos neurais de temperatura corporal relativamente mais baixa e nestes locais passa a proliferar levando a lesão do nervo. As reações leprosas representam uma ameaça aguda e séria à integridade dos nervos periféricos. A reação tipo I (reação reversa) é de hipersensibilidade que ocorre nas formas tuberculóide e dimorfa em decorrência de aumento na resistência do paciente ao bacilo (podendo levar a lesão definitiva do nervo periférico). A reação do tipo II (eritema nodoso da lepra) decorre da formação de complexo antígeno-anticorpo que se depositam em áreas de alta concentração do antígeno, levando a lise celular. A vasculite daí decorrente é encontrada na forma virchowiana, que está relacionada à deficiência de imunidade celular com preservação da humoral (acometendo múltiplos órgãos). É uma reação sistêmica aguda e grave que pode estar associada a neurite aguda e dolorosa. Estima-se que milhões de pessoas apresentam graus variados de incapacidade devidos à neuropatia da moléstia de Hansen. Ao sofrimento físico associa-se o estigma de “leproso”, em grande parte consequente das deformidades resultantes da neuropatia periférica. A lesão neural pode ser revertida, se diagnosticada e instituído o tratamento adequado o mais precocemente possível. A neuropatia silenciosa ainda é um grande desafio. Frequentemente, pacientes considerados tratados apresentam progressão da lesão neural e a biópsia de nervo demonstra a presença de bacilos. As perdas isoladas e características da sensibilidade também dificultam o diagnóstico e atrasam o início do tratamento. O estudo eletroneuromiográfico (ENMG) complementa e refina a análise clínica contribuindo para o estudo das neuropatias periféricas, sendo fator primordial para avaliação da intensidade e extensão da lesão na hanseníase. Os métodos neurofisiológicos rotineiros permitem análise dos potenciais sensitivos de fibras com 7 µm ou mais de diâmetro (as fibras menores não são avaliadas).

Referências: 1. DeFaria, CR & Silva, IM. Electromyographic diagnosis of leprosy. Arq. Neuro-Psiquiat. 48:403-413, 1990. 2. Jopling WJ. & McDougall, AC. Manual de hanseníase. 4 ed. São Paulo. Atheneu, 1991. 3. Magalhães, M CC; Rojas, L I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde v.16 n.2 Brasília jun. 2007. 4. Marques Jr. W. Potencial de ação sensitivo do nervo mediano com eletrodos de agulha justapostos ao nervo na hanseníase virchowiana e dimorfo-virchowiana. Tese de doutorado apresentada na FMRP-USP. 1994. 5. Minauchi, Y & Igata, A. Leprous Neuritis. In: Mattheus, WB. Handbook of Clinical Neurology: Neuropathies. Elsevier Science Publishers BV. 1987.p.215-238. 6. Opromola DVA. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000.

Oliveira LD

Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da UFMG. Médico assistente e Responsável pelo Setor de Eletroneuromiografia do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

A obesidade é um problema epidêmico mundial, sabidamente associado a um aumento de risco de mortalidade e outras doenças, como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, colelitíase, cânceres (mama, endométrio, rim, próstata, vesícula biliar), apnéia do sono e artropatias. A obesidade está entre os 10 maiores riscos de incapacidade e morte no mundo. Estima-se que o sobrepeso e a obesidade acometam 1.7 bilhões de pessoas no mundo. No Brasil, 40,6 % da população têm sobrepeso e 10.5 milhões de pessoas são portadoras de obesidade. O tratamento da obesidade inclui hábitos dietéticos saudáveis, atividade física regular, suporte psicológico e uso de medicações, mas por ser uma doença crônica e de elevada taxa de recorrência, a abordagem terapêutica operatória – cirurgia bariátrica (CB) – tornou-se uma modalidade atualmente freqüente. O número de CBs tem aumentado em todo o mundo e estima-se que cerca de 25.000 operações/ano sejam realizadas em nosso país. O tratamento operatório objetiva não só a perda ponderal, mas uma redução de co-morbidades e melhora da qualidade de vida, sendo indicado para pacientes com IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m², associado à co-morbidades. Evidências por meta-análise já demonstraram perdas ponderais significativas, com redução de do IMC em 16.4 kg/m² em um ano e 13.3 kg/m² no seguimento de 9 meses a 7 anos, além da melhora de HAS, DM, dislipidemia e apnéia do sono. Podemos classificar as CBs como do tipo restritivo ou restritivos/disabsortivo, sendo que este último geralmente acarreta maior perda de peso e maior melhora de co-morbidades, mas também maior risco de deficiências nutricionais e Síndrome de dumping. O procedimento mais utilizado atualmente no mundo foi descrito por *Capella et al.* em 1991 e consiste na criação de um pequeno reservatório gástrico com volume de 20 a 50 ml, com restrição do esvaziamento por um anel de contenção, além de uma derivação gastrojejunal em Y-de-Roux. Como qualquer procedimento operatório, a CB pode apresentar várias complicações precoces e tardias. Dentre as relacionadas diretamente ao procedimento operatório podemos citar as deiscências, fístulas, hemorragias, estenoses, infecções da ferida, formação de hérnias e, dentre as sistêmicas, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, infecções, insuficiência renal e óbito. Várias complicações neurológicas já foram descritas na literatura médica, embora na maior parte dos casos na forma de relatos de casos, com poucos estudos prospectivos. Tais complicações podendo ser agudas, subagudas ou crônicas, precoces ou tardias (ocorrendo mesmo anos após o procedimento) e centrais ou periféricas. Complicações centrais já foram descritas envolvendo o encéfalo, como a Encefalopatia de Wernicke-Korsakoff por deficiência de vitamina B1 (tiamina), geralmente no pós-operatório recente em pacientes com vômitos intensos. Em nível medular, há relatos de mielopatias, sobretudo carênciais por deficiência de cobre, vitamina B12, ácido fólico. Há relatos de disfunções do nervo óptico, com neuropatia óptica e ambliopia nutricional, com cegueira noturna e escotomas centrais. Dentre as neuropatias periféricas são descritas polirradiculoneuropatias, polineuropatias, plexopatias, radiculopatias e mononeuropatias. As formas agudas e subagudas têm geralmente instalação precoce e quadro semelhante à Síndrome de *Guillain-Barré*, mas melhor definido como AFGARS – *Acute post-gastric reduction surgery neuropathy* e sugere etiologia imunomediada, geralmente com boa recuperação. Já as neuropatias crônicas se manifestam, geralmente, como polineuropatias sensitivo-motoras axonais distais ou neuropatias de fibras finas (“burning feet syndrome”). Embora muitas vezes não sejam identificadas anormalidades em dosagens laboratoriais, a etiologia é comumente carencial, relacionada às vitaminas B12, B1 e E, mas também imunomediada como sugerem biópsias de nervo sural já realizadas. Neuropatias focais têm, geralmente, etiologia compressiva/isquêmica, associadas ao momento peroperatório, como na Meralgia parestésica ou à compressão externa pela perda ponderal rápida e intensa, como na neuropatia fibular na cabeça da fíbula (“pé caído”) e radial no braço. Há também relatos de diagnósticos de Síndrome do túnel do carpo no pós-operatório, podendo ser especulado que as mudanças corporais associadas ao emagrecimento estejam envolvidas. Vale ainda salientar ainda, casos de neuropatia compressiva associados à síndrome de compartimento, como o nervo ciático em região glútea. Fraquezas de origem muscular já foram descritas associadas à paralisia hipocalemica, síndrome miotônica miopatia por deficiência de vitamina D e E, mas a rabdomiólise (RML) é a complicação muscular mais comum e subdiagnosticada. Estudos prospectivos, incluindo o realizado por nosso grupo, mostram sua ocorrência em até 77,3% dos pacientes operados e com dosagens de creatinofosfoquinase (CPK) acima de 5000 UI/L em 40.9% dos pacientes. Mecanismos compressivos em compartimentos glúteos e no dorso estão envolvidos na fisiopatologia. Tempo de cirurgia prolongado parecer ser o maior fator de risco e a dor muscular é um sintoma sugestivo de sua ocorrência. Felizmente a maioria dos pacientes não apresenta maiores complicações da RML, mas casos de insuficiência renal aguda e mesmo óbito são relatados. Dosagem de CPK deve feita rotineiramente após 24 horas de cirurgia. Considerando a extensa lista de complicações neurológicas já descritas, a avaliação neurológica é essencial em qualquer paciente com sintomas e sinais neurológicos após CB, sendo necessário o reconhecimento dessa possível associação etiológica, mesmo anos ou décadas após o procedimento.

Referências: 1. Oliveira LD, Diniz MT, Diniz Mde F, Savassi-Rocha AL, Camargos ST, Cardoso F. Rhabdomyolysis After Bariatric Surgery by Roux-en-Y Gastric Bypass: A Prospective Study. *Obes Surg.* 2009 Aug;19(8):1102-7. Epub 2008 Dec 19. 2. Thaisetthawatkul P. Neuromuscular complications of bariatric surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008 Feb;19(1): 111-24. 3. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007 May 22;68(21):1843-50. 4. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, Pirzada NA. Neurologic complications after surgery for obesity. *Muscle Nerve* 2006 Feb;33(2):166-76. 5. Thaisetthawatkul P, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Norell JE, Dyck PJ. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology* 2004 Oct 26; 63(8):1462-70. 6. Berger JR. The neurological complications of bariatric surgery. *Arch Neurol* 2004 Aug;61(8):1185-9. 7. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *N Engl J Med.* 2004 Mar; 350(11):1075-9. 8. Abarbanel JM, Berginer VM, Osimani A, Solomon H, Charuzi I. Neurologic complications after gastric restriction surgery for morbid obesity. *Neurology* 1987 Feb;37(2):196-200.