

REVISTA

# NEUROCIÊNCIAS

---

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA



---

## JUNTA EDITORIAL

---

### EDITOR EXECUTIVO

JOSÉ OSMAR CARDEAL

---

### EDITORES ASSOCIADOS

ALBERTO ALAIN GABBAI  
ESPER ABRÃO CAVALHEIRO  
FERNANDO MENEZES BRAGA

---

### CONSELHO EDITORIAL

ACARY DE SOUZA BULLE DE OLIVEIRA  
CARLOS JOSÉ REIS DE CAMPOS  
GILBERTO MASTROCOLA MANZANO  
HENRIQUE BALLALAI FERRAZ  
JOÃO ANTONIO MACIEL NÓBREGA  
JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO  
LUIZ CELSO PEREIRA VILANOVA  
MARCIA MAIUMI FUKUJIMA  
PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI  
SUZANA MARIA FLEURY MALHEIROS

---

**REVISTA NEUROCIÊNCIAS**

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina  
Universidade Federal de São Paulo*

---

VOLUME VIII – NÚMERO 1 – ABR 2000

---

*Produção Editorial:*

**LEMOS EDITORIAL & GRÁFICOS LTDA.**

Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista  
CEP 01326-010 – São Paulo/SP  
Telefax: (0XX11) 251-4300  
E-mail: lemos@lemos.com.br

*Diretor-presidente:* Paulo Lemos  
*Diretora executiva:* Silvana De Angelo  
*Vice-presidente de negócios:* Idelcio D. Patrício  
*Diretor de marketing:* Robison Bernardes  
*Gerente de negócios:* Jorge Rangel  
*Representante no Rio de Janeiro:* Roberto Amoêdo  
*Produção gráfica:* José Vicente De Angelo  
*Produção editorial:* Sonia Oliveira  
*Diagramação:* Gleyce Borba  
*Revisão:* Danielle Sales e Patrizia Zagni

*Periodicidade:* Quadrimestral

Toda correspondência relacionada ao Editorial, bem como textos para publicação, deve ser encaminhada aos cuidados do Conselho Editorial para:

**REVISTA NEUROCIÊNCIAS**

*Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina  
Universidade Federal de São Paulo*

*ISSN 0104-3579*

*Rua Botucatu, 740 – CEP 04023-900 – São Paulo/SP  
E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br*

***Pede-se permuta  
On prie l'échange  
Exchange is requested***

---

---

## EDITORIAL 05

---

## ARTIGOS

*Zumbido Neurosensorial* 06  
YOTAKA FUKUDA

*Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer* 11  
THAÍS SOARES CIANCIARULLO MINETT & PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI

*Hematomas e Infartos Cerebelares: Diagnóstico e Conduta* 15  
MARAMÉLIA ALVES DE ARAÚJO SILVA & MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

*Síndrome Pós-concussional, Reação Aguda a Estresse e Transtorno de Estresse Pós-traumático: Diferenciação Diagnóstica após Acidentes com Veículos Automotores* 19  
CARLOS ALBERTO CRESPO DE SOUZA & PAULO MATTOS

*É o Ronco Secundário a uma Miopatia Focal?* 26  
JOSÉ OSMAR CARDEAL, ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA & ALBERTO ALAIN GABBAI

*Fasciculação* 31  
RENATA PARISSI BUAINAIN, LUCIANA SOUZA MOURA & ACARY SOUZA BULLE OLIVEIRA

---

## RELATO DE CASO

*Actinomicose do Sistema Nervoso Central* 35  
MARAMÉLIA ALVES DE ARAÚJO SILVA, PEDRO ALESSANDRO LEITE OLIVEIRA, HENRIQUE BALLALAI FERRAZ, JOÃO NORBERTO STÁVALE, JOSÉ OSMAR CARDEAL & ALBERTO ALAIN GABBAI

# NORMAS PARA PUBLICAÇÕES

A **Revista Neurociências** é voltada à neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, feitos por profissionais dessas áreas e resultantes de estudos clínicos ou com ênfase em temas de cunho prático. Os artigos devem ser inéditos e fica subentendido que serão publicados exclusivamente nesta revista, com o que se comprometem seus autores. A Junta Editorial da revista reserva-se o direito de avaliar, aceitar ou recusar artigos. Quando aceitos, sugerir modificações para aprimorar seu conteúdo, se necessário aperfeiçoar a estrutura, a redação e a clareza do texto. São aceitos artigos em português e inglês. Para publicação, será observada a ordem cronológica de aceitação dos artigos. Provas tipográficas serão fornecidas em casos especiais. Poderão ser oferecidas separatas dos artigos, responsabilizando-se os autores pela despesa de sua tiragem. Os artigos são de responsabilidade de seus autores. Para avaliação, devem ser encaminhados ao Editor Executivo em disquete e poderão ser utilizados editor de texto "Word" para "Windows 95", fonte *Times New Roman*, tamanho 12 e espaço duplo; alternativamente, no formato "texto.txt". Deverá também ser enviada uma cópia do texto original conforme digitado. Adotar as recomendações abaixo.

**Título:** em português e em inglês, sintético e restrito ao conteúdo, mas contendo informação suficiente para catalogação.

**Autor(es):** referir nome(s) e sobrenome(s) do modo como preferir para indexação, seu grau e posição. Referir a instituição em que foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo e referir o título maior de cada autor ou grupo de autores, ex.: \*Professor-adjunto, \*\*Pós-graduando, \*\*\*Residente. Identificar o endereço para correspondência.

**Resumo e Summary:** devem permitir uma visão panorâmica do trabalho, contendo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Nos artigos com casuística, não exceder 250 palavras. Nas comunicações breves ou relato de casos, não exceder 150 palavras.

**Unitermos e keywords:** referir após o Resumo e o *Summary*, respectivamente.

**Texto:** apresentar a matéria do artigo seqüencialmente: introdução, material (casuística) e métodos, resultados, comentários (discussão e conclusões), referências bibliográficas, eventualmente agradecimentos, suporte financeiro. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações, bem como de suas legendas. O texto deverá ser redigido em espaço duplo; a cada início de parágrafo, dar 5 espaços. Numerar as páginas no alto e à direita.

**Tabelas:** até cinco, apresentadas em páginas separadas. Não separar com linhas horizontais ou verticais os dados que contêm. De cada uma, devem constar seu número de ordem, título e legenda.

**Ilustrações:** até duas figuras (gráficos ou fotos), com tamanho não superior a 6 cm x 9 cm cada. **Gráficos** devem ser encaminhados, de preferência suas fotos.

**Fotos** em preto e branco bem contrastadas; eventuais detalhes com setas, números ou letras. Identificar cada ilustração com seu número de ordem, nome do autor e

do artigo, com etiqueta colada no verso e nela marcada na parte superior. Não grampear, nem colar as ilustrações, embalar cada uma em separado. Encaminhar em separado as respectivas legendas. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da editora. Ilustrações em cores podem ser publicadas; dado seu custo elevado, a despesa será de responsabilidade dos autores, assim como o custo por número de tabelas e ilustrações acima dos mencionados e desde que sua publicação seja autorizada pela editora. As fotos não serão devolvidas aos autores. Manter os negativos destas.

**Referências:** até cerca de 30, restritas à bibliografia essencial ao conteúdo do texto. Numerar consecutivamente as referências na ordem de ocorrência no texto. O padrão de disposição das referências segue as normas do *Index Medicus*.

**Artigos:** Autor(es) — Título. Periódico, volume: página inicial — página final, ano.

**Livros:** Autor(es) ou editor(es), título, edição, se não for a primeira; se for o caso, tradutor(es). Cidade, editora, ano, páginas inicial e final.

**Capítulos de livros:** Autor(es), título, demais dados sobre o livro como no item anterior.

**Resumos:** Autor(es), título, editora, ano, páginas inicial e final e, entre parênteses, "abstr".

**Tese:** Autor, título, cidade, ano, páginas inicial e final, nível (mestrado, doutorado,...), instituição.

## Endereçar os trabalhos a:

Prof. Dr. José Osmar Cardeal  
Rua Borges Lagoa, 873 — cj. 11  
04038-031 — São Paulo, SP  
E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br

**O** zumbido é uma manifestação clínica freqüente, por vezes constituindo a queixa principal do paciente. O zumbido neurossensorial, a modalidade mais comum de zumbido, é abordado em seus aspectos fisiopatológicos, etiopatogênicos e também terapêuticos pelo professor Yotaka.

Como referido por Minett e Bertolucci em seu artigo “Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer”, o desejável diante dessa enfermidade seria a interrupção do processo degenerativo em curso. Não sendo isso possível, o tratamento sintomático, pela terapia colinérgica, é revisto pelos autores.

Os acidentes vasculares cerebrais, isquêmicos ou hemorrágicos predominam no território carotídeo, ocorrendo mais raramente no cerebelo. Nessa região, constituem uma entidade à parte. O artigo “Hematomas e Infartos Cerebelares – Diagnóstico e Conduta”, de Araújo Silva & Fukujima, apresenta-nos uma revisão sobre esses casos.

O artigo “Síndrome Pós-concussional, Reação Aguda a Estresse e Transtorno de Estresse Pós-traumático – Diferenciação Diagnóstica após Acidentes com Veículos Automotores”, de Crespo de Souza & Mattos, merece especial atenção de neurologistas, neurocirurgiões, psiquiatras e também de outros profissionais em áreas correlatas.

“É o Ronco Secundário a uma Miopatia Focal?”. Nesse artigo, os autores analisam dados sobre a fisiopatologia do ronco, com especial atenção para os achados neuromusculares.

Quadro clínico, principais causas e fisiopatologia das fasciculações? O leitor pode conferir esses aspectos no artigo “Fasciculação”, de Buainain *et al.*

O caso com correlação anatomoclínica desta edição refere-se à actinomicose do sistema nervoso central. Nesse artigo, o leitor pode acompanhar aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos de sua manifestação, como o abscesso cerebral.

Editor

# Zumbido Neurosensorial

Yotaka Fukuda\*

## RESUMO

Zumbido é uma sensação de som percebido pelo indivíduo na ausência de estímulo sonoro externo. Pode ser causado por estruturas contíguas à cóclea – zumbido periótico ou ser causado pela estrutura neuroepitelial auditiva – zumbido neurosensorial. O autor trata, neste artigo, sobre aspectos fisiopatológicos e etiopatogênicos do zumbido neurosensorial. Para estabelecer o diagnóstico, o aspecto mais importante é a anamnese detalhada, além da avaliação da audição. Estudos de imagem e exames laboratoriais podem ser úteis em certas situações. O tratamento deve ser feito individualmente, sendo ressaltada a importância da relação médico-paciente e o tratamento da causa. Medicamentos, equipamentos auxiliares e abordagens cirúrgicas podem ser necessários.

## UNITERMOS

Zumbido, vertigem, disacusia neurosensorial.

## INTRODUÇÃO

O zumbido é uma sensação de som percebido pelo indivíduo na ausência de estímulo sonoro externo. Pode ser periótico (ZPO) quando estruturas contíguas ou próximas à cóclea produzem o som, como a contração espontânea dos músculos do palato e da orelha média, a patência da tuba auditiva transmitindo o ruído da passagem do ar na nasofaringe e o zumbido pulsátil causado pela anomalia vascular no osso temporal. Esse tipo de zumbido (ZPO) cuja causa específica pode ser identificada com relativa facilidade, conhecendo-se a sua fisiopatologia e o seu tratamento, é relativamente raro. Por outro lado, o zumbido mais freqüente, que acomete um terço da população adulta, de diagnóstico e de solução mais difíceis, é o zumbido neurosensorial (ZNS)<sup>1</sup>, o qual iremos abordar neste artigo. Ele pode manifestar-se contínua ou intermitentemente, pode ser mono ou politonal, de baixa ou de alta freqüência e é relatado pelos pacientes como chiado, apito, cigarra, cachoeira, serra, rádio não-sintonizado, vento, onda do mar, etc. Na maioria das situações, não incomoda o paciente, porém pode ser manifestação inicial de um processo tumoral ou sistêmico; outras vezes é intolerável, havendo casos de tentativa de suicídio, tal o seu desconforto.

## ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA AUDITIVO

A orelha interna (labirinto), onde é gerado o ZNS na maioria das vezes, é constituída pela cóclea, pelo vestíbulo utriculossacular e pelos canais semicirculares contidos na parte petrosa do osso temporal.

A **cóclea** é o órgão auditivo constituído por um tubo de parede óssea compacta (cápsula ótica), contendo no seu interior a **perilinf**a e a **endolinf**a, sendo esta última localizada na parte mais central da cavidade coclear e separada daquela por estrutura membranácea semipermeável. A perilinf a é o próprio líquido cefalorraquidiano que penetra no labirinto pelo aqueduto coclear e apresenta constituição iônica própria de líquido extracelular. A endolinf a é produzida por uma estrutura altamente diferenciada, a **estria vascular**, situada no interior da cóclea e que funciona como uma enorme bomba de sódio e potássio, removendo Na<sup>+</sup> constantemente para a entrada

\* Professor Associado Livre-docente e Chefe da Disciplina de Otorrinolaringologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

de  $K^+$ , mantendo-o em alta concentração, semelhante à do líquido intracelular, fundamental para geração de potencial endococlear.

O **órgão de Corti** é constituído pelas células neuroepiteliais auditivas (células ciliadas internas e externas, células de sustentação e membrana tectória) e está situado no interior da estrutura membranácea, porém banhado pela perilinfa.

A energia sonora vibratória, chegando às células ciliadas, causa pressão sobre os cílios das células, abrindo canais iônicos para entrada de  $K^+$  e  $Ca^{++}$  no seu interior, sendo o potencial endococlear necessário para passagem desses íons. A entrada de  $Ca^{++}$  desencadeia geração de potências intracelulares que estimulam a liberação de neurotransmissores nas células ciliadas e posterior formação de potencial de ação pós-sináptico no nervo coclear. O **gânglio espiral** constitui a primeira ordem de neurônios auditivos e está situado no **modíolo**, que é o eixo central ósseo da cóclea. Esses neurônios emitem expansões distais que fazem sinapse com as células ciliadas e, proximalmente, os seus axônios vão formar o ramo coclear do nervo vestibulococlear. O potencial de ação do nervo coclear chega ao tronco encefálico (aos núcleos cocleares, ao complexo olivar, ao colículo inferior) e ao corpo geniculado medial atingindo o córtex cerebral no giro temporal transversal anterior, situado ao longo do sulco lateral, onde há reconhecimento do som. Porém, para haver efetivo reconhecimento do som e sua posterior memorização, outras funções mentais são acionadas, determinando o grau de importância de um estímulo sonoro específico.

## **FISIOPATOLOGIA DO ZNS**

Qualquer distúrbio no funcionamento do sistema auditivo, desde os cílios da célula sensorial até o córtex auditivo, pode gerar atividade elétrica espúria que pode ser percebida como som. Alteração na relação mecânica do sinal sonoro que pressiona o cílio da célula, causando distúrbio no canal iônico, agressão na membrana das células neuroepiteliais, catabólitos não adequadamente eliminados pelo sistema reticuloendotelial das células receptoras da energia sonora, modificação na quantidade e na velocidade de formação, liberação e inativação dos neurotransmissores e deterioração da bainha de mielina são alguns dos fenômenos que podem gerar zumbido<sup>2</sup>. Essa atividade elétrica anômala, gerada endogenamente, na ausência de estímulo sonoro externo, acarreta o ZNS, que, interagindo com outras funções mentais, como memória e emoção, atinge a via final comum, determinando a sua nocicepção.

Essas alterações iniciam-se em sua grande maioria nas células sensoriais da cóclea, porém a disfunção não fica confinada somente nessas estruturas, afetando centripetamente as estruturas proximais. Por exemplo, a destruição da célula ciliada acarreta alteração na relação sináptica com neurônio do gânglio espiral, com sua conseqüente disfunção, que, por sua vez, pode alterar o funcionamento do núcleo coclear e assim por diante, até o córtex auditivo cerebral. Essa disfunção na neurotransmissão pode iniciar-se em qualquer ponto da via auditiva, e não apenas nas células receptoras, e pode causar também disacusia<sup>3</sup>.

## **ETIOPATOGENIA DO ZNS**

Todo e qualquer agente agressor que determina mau funcionamento do sistema auditivo pode gerar zumbido. As causas mais freqüentes são descritas a seguir.

- Trauma acústico. As delicadas estruturas neurosensoriais da cóclea estão dimensionadas para receber energia sonora produzida pela natureza, que raramente excede os 90 dB. O homem foi gradual e continuamente produzindo artefatos cada vez mais potentes e ruidosos que excedem o tolerado pela orelha humana, lesando as estruturas neuroepiteliais auditivas. Se essa lesão for pequena, poderá ser reversível, porém, à medida que essa exposição se tornar mais intensa e duradoura, mais estruturas sofrerão alterações que poderão ser irreversíveis, acarretando zumbido permanente e perda auditiva neurosensorial que se iniciam nas freqüências de 4 e 6 kHz.
- Substâncias ototóxicas. Diversas drogas, como antibióticos aminoglicosídicos, alguns antiinflamatórios não-hormonais, cardiotônico digitalico, diuréticos como ácido etacrícrino e furosemida, antineoplásico, principalmente à base de cisplatina, antimaláricos, como quinino, são agentes agressores das células ciliadas auditivas. Substâncias como mercúrio e chumbo são também lesivas à cóclea.
- Traumas craniano e cervical. O impacto da cabeça contra uma superfície rígida pode causar abalo nas estruturas do órgão de Corti o suficiente para levar ao distúrbio de seu funcionamento. Trauma mais intenso pode acarretar fratura do osso temporal, atingindo o labirinto. Nesses casos, há intensa degeneração do órgão de Corti, geralmente com zumbido, às vezes insuportável, em decorrência da lesão no botão sináptico. A secção

do nervo coclear nem sempre é efetiva. O implante coclear é um procedimento que pode ser útil para combater o zumbido nos casos mais problemáticos.

O trauma cervical mais freqüente é o contragolpe nos impactos frontais de veículos, em que a cabeça é lançada para frente e a seguir para trás abruptamente, com alterações cervicais mioneurovasculares, com repercussão sobre o labirinto.

- Fístula perilinfática. As janelas oval e redonda são locais frágeis na cápsula ótica e suas membranas podem romper-se por variação brusca na pressão intralabiríntica ou por algum trauma, com saída de perilinfa. Esse extravasamento causa distúrbio hidrodinâmico e bioquímico da orelha interna com lesão das estruturas neuroepiteliais, levando à surdez súbita, ao zumbido e à vertigem. A oclusão precoce da fístula restaura o equilíbrio e a audição; quanto ao zumbido, raramente há supressão dessa manifestação, porém há um alívio em grau variado.
- Distúrbio metabólico e endócrino. A estria vascular depende enorme quantidade de energia (ATP) para manter sempre alta a concentração de  $K^+$  na endolinfa, havendo intensa atividade de  $(Na^+ K^+)$  ATPase. Como não há reserva de glicogênio na cóclea, há necessidade de contínuo e regular aporte de substrato energético. Altas concentrações de insulina sanguínea diminuem a atividade de  $(Na^+ K^+)$  ATPase com conseqüente retenção de  $Na^+$  na endolinfa, que, por sua vez, acarreta diminuição do potencial endococlear e aumento da pressão osmótica nesse espaço, causando disfunção no órgão de Corti. Endocrinopatias como alterações tiroideanas, tanto a hiper como a hipofunção, assim como alterações ovarianas e hipofisárias, também podem causar zumbido.
- Otospongiose coclear. A otospongiose é um distúrbio no processo de formação, organização e absorção da cápsula ótica, apresentando inicialmente intensa atividade osteoclástica e osteoblástica e posterior calcificação. Essa grande atividade óssea causa distúrbio vascular e liberação de catabólitos na perilinfa, que podem ser lesivos às células neuroepiteliais do labirinto, originando zumbido, tontura e disacusia neurosensorial (DNS)<sup>4</sup>.
- Infecção. Qualquer infecção viral sistêmica pode causar danos ao órgão de Corti, sendo as mais freqüentes a rubéola materna, o citomegalovírus,

a parotidite epidêmica e o herpes zoster *oticus*. Quanto às bacterianas, as causadoras de meningite, de otite média aguda, de otite externa maligna e de otite tuberculosa podem lesar a orelha interna.

- Processo alérgico. Os processos imunes mediados mais freqüentes são os alérgicos e podem comprometer o labirinto, cuja manifestação maior é a vertigem, porém também podem levar à DNS e ao ZNS. História detalhada pode fornecer dados importantes sobre o agente causal, assim como os testes específicos.
- Schwannoma vestibular. Tanto a compressão do nervo coclear como da artéria labiríntica (ramo da artéria cerebelar anterior inferior) levam à hipoxia da orelha interna, causando transtorno do órgão de Corti e do nervo vestibulococlear com sintoma inicial de zumbido e hipoestesia facial.
- Alterações centrais. Acometimento das vias auditivas por processos degenerativos, como esclerose múltipla e doença de Alzheimer, doenças tumorais e vasculares, podem causar transtornos na neurotransmissão auditiva gerando zumbido.

## AVALIAÇÃO DO ZNS

Os dados mais importantes são obtidos pela anamnese, como início, duração, característica do ZNS (tonalidade, intensidade, evolução), topografia (uni ou bilateral, no ouvido, na cabeça), fatores de melhora ou de piora, grau de incômodo e possível relação de causa e efeito.

O exame físico geral deve incluir a aferição do peso corporal, da pressão arterial e da ausculta cardíaca. O exame otorrinolaringológico, com acurada avaliação otoscópica do meato acústico externo e da membrana do tímpano, deve ser realizado. O exame da articulação temporomandibular, incluindo a palpação dos seus músculos e ligamentos, deve ser incluído.

A audiometria tonal liminar, não só nas freqüências convencionais (de 250 Hz a 8 kHz), mas também nas altas freqüências (até 16 kHz), e a audiometria vocal são exames imprescindíveis à avaliação da audição.

A imitanciometria, englobando a timpanometria e a medida do reflexo estapediano, assim como a emissão otoacústica, a audiometria eletrofisiológica, a mensuração do zumbido quanto à intensidade e à tonalidade e

o exame vestibular devem ser realizados de acordo com o quadro. A sensibilidade do nervo facial deve ser avaliada em todos os casos de ZNS unilateral.

Os estudos de imagem, como a ultra-sonografia cervical, a tomografia computadorizada do osso temporal e do pescoço, a ressonância magnética e a angiografia digital são exames seletivos que devem ser realizados de acordo com a suspeita diagnóstica de cada caso. Por exemplo, a tomografia computadorizada para estudo da cápsula ótica na suspeita de otospongiose coclear, ou a ressonância magnética com contraste na suspeita de schwannoma vestibular deve ser providenciada.

Exames laboratoriais específicos devem ser solicitados apenas para esclarecimento específico, como dosagem da insulina no sangue nos casos sugestivos de ZNS por distúrbio metabólico ou estudos imunohistoquímicos anticocleares nos casos de ZNS auto-imune.

## **TRATAMENTO DO ZNS**

### **Aspecto geral**

A atenção dispensada e o interesse demonstrado na elucidação do caso<sup>4</sup> estabelecem empatia e inspiram confiança ao paciente, fundamentais ao bom resultado. Aspecto nutricional, obesidade, hipertensão arterial, aspecto emocional, atividade física, qualidade do sono, doenças sistêmicas e medicamentos em uso devem ser observados e corrigidas as suas alterações. Café, cigarro e álcool devem ser restringidos.

### **Tratamento etiológico**

O combate à causa do zumbido é a maneira mais efetiva de suprimi-lo ou controlá-lo. A oclusão precoce da fístula perilinfática, a exérese de tumor vestibular, a identificação e a suspensão de droga ototóxica são exemplos do enfoque etiológico.

### **Tratamento medicamentoso**

Se o cuidado geral não for suficiente, o uso de medicamento pode propiciar algum grau de alívio ao paciente. Em casos agudos e recentes de ZNS por trauma craniano ou trauma acústico, o corticosteróide (prednisona 1 mg/kg/dia) e a pentoxifilina 400 mg, 2 vezes/dia, podem ser úteis. Nos processos crônicos, como nas

seqüelas ao uso de droga ototóxica, às infecções e aos traumas, pode-se administrar antagonista de cálcio (cinarizina 12,5 mg, três vezes ao dia; flunarizina 10 mg, uma a duas vezes ao dia) ou o extrato de *gingko-biloba* 80 mg ao dia. Nos casos em que o zumbido é mais incômodo à noite, perturbando o sono, o clonazepam 0,25 mg a 0,5 mg ao deitar pode reduzir o sintoma e permitir um sono mais tranquilo. A administração intratimpânica de corticosteróide ou gentamicina pode ser útil em alguns casos.

### **Aparelhos auxiliares**

A prótese de amplificação sonora está indicada nos casos em que também há hipoacusia; o mascarador de zumbido, equipamento que gera som semelhante ao zumbido, pode tornar a manifestação mais tolerável.

O estimulador elétrico tanto extracoclear<sup>5</sup> como intracoclear<sup>6</sup> exige intervenção cirúrgica e deve ser reservado àqueles casos em que outros métodos não foram suficientes no controle do zumbido.

### **Tratamento cirúrgico**

A labirintectomia e a secção do nervo coclear devem ser reservadas para os casos em que houver anacusia e o zumbido permanecer intolerável.

### **Tratamento alternativo**

A acupuntura realizada por otorrinolaringologista pode fornecer alívio ao zumbido. O auto-relaxamento pela identificação da tensão muscular cervical também pode ser útil desde que realizado adequadamente.

## **COMENTÁRIO FINAL**

O ZNS pode ter inúmeras causas e diversos fatores concorrem para agravá-lo. Deve o médico procurar avaliar holisticamente, valorizando a informação do paciente e procurando estabelecer a causa do zumbido e a maneira mais adequada ao tratamento. Não abandonar o paciente à própria sorte, pois, se muitas vezes não há meios para supressão do zumbido, pode-se atenuá-la e só o fato de o paciente poder contar com o apoio, o esclarecimento e as orientações médicas já é de grande auxílio para enfrentar o desconforto, o sofrimento e a angústia causados por essa manifestação.

**SUMMARY****Neurosensorial Tinnitus**

Tinnitus is defined as a sound sensation perceived without an external stimulus. It can be caused by structures near the cochlea (periotic tinnitus) or can be caused by auditory neuroepithelial structures (neurosensorial tinnitus). The author describes the physiopatology and the pathogenesis of neurosensorial tinnitus. In order to establish the diagnosis, careful history and audiometric evaluation must be done. Image studies of the temporal bone and laboratory analysis may be useful. Close relationship between the patient and the physician is fundamental to the success of treatment. The cause of tinnitus must be identified and treated in order to have an effective result. Drugs, specific equipments or surgical procedure may be necessary in some circumstances.

**KEYWORDS**

Tinnitus, vertigo, hearing loss.

**Referências**

1. Fukuda Y. Surdez de origem metabólica, vascular e auto-imune. Zumbidos. In: Hungria, H. Otorrinolaringologia. 8ª edição. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara-Koogan, 2000, p. 460-466.
2. Sanchez TG. Zumbido. Estudo da correlação entre limiar tonal e eletrofisiológico e das respostas elétricas do tronco cerebral. [Tese de doutorado]. USP-SP. 1997.
3. Shulman A. Tinnitus models: a basis for the evaluation of the pathophysiology of tinnitus. In: Shulman A, Aran JM, Tonndorf J, Feldmann H, Vernon JA. Tinnitus. Diagnosis/treatment. Editora Lea & Febiger Philadelphia, 1991, p. 67-98.
4. Nodar RH. "CAPPE" – A strategy for counseling tinnitus patients. *Inter Tinnitus J*, 2(2):111-3, 1996.
5. Matsushima J, Sakail N, Takeishi N, Kobayashi Y, Mioshi S, Sakajiri M, Ikufube T. Surgical method for implanted tinnitus supressor. *Inter Tinnitus J*, 2:21-5, 1996.
6. Fukuda Y, Mangabeira-Albernaz PL. The AllHear coclear implant and tinnitus. *Inter Tinnitus J*, 4(2):159-61, 1998.

**Endereço para correspondência:**

Prof. Dr. Yotaka Fukuda  
Rua Silvia, 276  
CEP 01331-010 – São Paulo, SP  
Tel.: (0XX11) 253-6611  
E-mail: fukuda.otor@epm.br

# Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer

Thaís Soares Cianciarullo Minett\*

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci\*\*

## RESUMO

Acompanhando desde os primórdios da terapêutica da doença de Alzheimer, este artigo revisa o desenvolvimento das drogas que, baseado na hipótese colinérgica, foram inicialmente utilizadas e até hoje constituem a única classe de medicamentos com efeitos benéficos na cognição. A tacrina, a primeira droga aprovada pelo FDA, devido aos seus intensos efeitos colaterais, foi seguida de uma segunda geração de inibidores da acetilcolinesterase, os quais vêm sendo usados com êxito em vários países.

## UNITERMOS

Doença de Alzheimer, terapia colinérgica, demência.

## INTRODUÇÃO

As duas últimas décadas foram muito promissoras no desenvolvimento do tratamento da doença de Alzheimer (DA). O presente estudo tem como objetivo revisar as drogas colinérgicas, pois são as únicas com eficácia comprovada nessa enfermidade. Algumas delas foram usadas no passado, outras estão disponíveis atualmente e outras em processo de desenvolvimento para um futuro breve.

Embora, no nosso meio, existam apenas duas drogas disponíveis – a tacrina e a rivastigmina – futuramente outros inibidores da acetilcolinesterase (AChE) entrarão no nosso mercado.

Como a DA é a causa mais comum de demência e, além disso, a incidência e prevalência vêm demonstrando um crescimento de ordem mundial, a preocupação com esse tipo de medicação torna-se cada vez mais presente. Dados estatísticos mostram que a prevalência é de 1% aos 65 anos, tornando-se mais comum aos 85 anos e atingindo até 35%, enquanto a incidência cresce de 0,6% aos 65 anos e até 14 vezes (8,4%) aos 85 anos<sup>1,2</sup>.

## HIPÓTESE COLINÉRGICA

A deficiência de ACh é produzida na DA pela atrofia do *nucleus basalis de Meynert*, o qual é a fonte produtora da enzima colina acetiltransferase (CAT). Essa enzima é transportada para estruturas-alvo no sistema nervoso central (SNC): formação hipocampal, córtex cerebral e amígdala, dentre outros. Nessas regiões, ela catalisa a reação de síntese da ACh a partir da colina e da acetilcoenzima A. Depois de formada, a ACh é liberada na fenda sináptica, onde poderá ser acoplada a dois tipos de receptores – muscarínico e nicotínico. A ACh restante é degradada pela enzima acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica em colina e acetato, que são as bases de sua formação.

Na DA, existe uma atrofia no *nucleus basalis*, resultando na diminuição da síntese da CAT e, conseqüentemente, da ACh. Por esse motivo, a estratégia adotada no desenvolvimento das drogas antidemência é a de aprimorar a

\* Pós-graduanda da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\* Professor-adjunto da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

função colinérgica. Níveis sinápticos de ACh podem ser aumentados inibindo a AChE, usando precursores de ACh, aumentando a liberação de ACh ou estimulando os receptores pós-sinápticos. O bloqueio farmacológico desses receptores altera a evocação e o aprendizado em jovens e idosos normais sob o aspecto cognitivo<sup>3</sup>. Existe uma correlação entre a gravidade da DA e o declínio da CAT<sup>4</sup>.

## **ESTRATÉGIAS COMPENSATÓRIAS**

### **Precursores da ACh**

O uso de precursores pré-sinápticos da ACh, como a lecitina<sup>5</sup>, a colina<sup>6</sup> e a acetil-L-carnitina<sup>7</sup>, foi tentado sem êxito, pois existe uma baixa penetração no sistema nervoso central através da barreira hematoencefálica, curta duração e pouca aplicabilidade terapêutica.

### **Agentes que aumentam a liberação de ACh**

Ainda para a região pré-sináptica, foram tentados o uso de agentes que aumentem a liberação de ACh, como a linopiridina<sup>8</sup>, a 4-aminopiridina e a besiperidina<sup>9</sup>, os quais também mostraram resultados terapêuticos insatisfatórios.

### **Agonistas muscarínicos**

Foram identificados cinco tipos de receptores muscarínicos, dentre os quais o M<sub>1</sub>, que se encontra na membrana pós-sináptica e está preservado na DA, e o M<sub>2</sub> pré-sináptico, reduzindo a liberação da ACh na fenda e reduzido na DA. Algumas drogas M<sub>1</sub> agonistas específicas estão sendo testadas, como a xanomelina e a milamelina<sup>10</sup>.

### **Agonistas nicotínicos**

Existe uma redução significativa do número de receptores nicotínicos na DA. Estudos com modelos animais sugerem que agonistas nicotínicos exerçam um efeito benéfico no aprendizado e na memória<sup>11</sup>. Além disso, há evidências de que alguns anticolinesterásicos possam ativar os receptores nicotínicos<sup>12</sup>.

### **Anticolinesterásicos**

Os anticolinesterásicos são os agentes mais promissores desenvolvidos até hoje. É a única classe terapêutica

de drogas que mostrou melhora nos sintomas cognitivos na DA. Atuam na fenda sináptica, inibindo a enzima acetilcolinesterase.

## **AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS**

### **Fisostigmina**

A fisostigmina foi o primeiro inibidor da AChE utilizado na DA. Porém, seu emprego foi limitado pela meia-vida curta, de aproximadamente 30 minutos<sup>13</sup>, necessitando de administrações freqüentes, e pela alta incidência de efeitos colinérgicos colaterais (náusea, vômito, cólica abdominal, suor e fasciculações).

Um novo tipo de fisostigmina com posologia de duas doses diárias foi recentemente desenvolvido, mas a incidência de efeitos colaterais ainda continua alta, em torno de 40%<sup>14</sup>.

### **Tacrina**

A tacrina é um inibidor reversível da AChE. Foi a primeira droga aprovada para o uso em DA, pelo FDA, em 1993. O estudo que levou à aprovação da tacrina comparava o grupo placebo com o grupo tratado por doses máximas de 160 mg/dia durante 30 semanas. Melhora de 4 pontos no ADAS-Cog ocorreu em 40% do grupo tratado e em 25% do grupo placebo<sup>15</sup>. Apesar de ter meia-vida mais longa que a fisostigmina, a tacrina ainda requer quatro doses diárias. Além disso, os efeitos gastrointestinais também estão presentes. O efeito colateral mais grave é o aumento das enzimas hepáticas (40% dos pacientes tratados), tendo a necessidade de monitorização laboratorial freqüente. Requer titulação de dose em 4 passos para atingir a dose de 40 mg, quatro vezes por dia. O uso da droga deve ser interrompido se ocorrer aumento de enzimas hepáticas em torno de cinco vezes o valor normal.

Outra indicação potencial da tacrina é para o tratamento de distúrbios do comportamento. Foi verificado, com estudo aberto<sup>16</sup>, que a droga tem efeitos benéficos no tratamento de apatia, desinibição, ansiedade, alucinações e comportamento motor aberrante. Ainda não existe estudo duplo-cego para essa indicação.

### **Donepezil**

O donepezil também é um inibidor reversível. Foi a segunda droga da classe aprovada pelo FDA, em 1996.

Vários estudos provaram sua eficácia terapêutica<sup>17,18</sup>. Apresenta algumas vantagens em relação à tacrina. Sua meia-vida longa, de aproximadamente 70 horas, permite dose única diária. Não é hepatotóxica, sendo desnecessária a monitorização laboratorial. Alimentação e horário de administração não interferem na absorção da droga. Os efeitos adversos gastrointestinais foram similares ao placebo, em torno de 5%. Para minimizar esses efeitos, a dose inicial de tratamento é de 5 mg/d, devendo ser aumentada para 10 mg/d após quatro semanas.

### **Rivastigmina**

A rivastigmina difere das duas drogas anteriores por ser um inibidor pseudo-irreversível; desse modo, a dissociação enzimática existe, porém é mais lenta. Está disponível em mais de 50 países e deverá ser aprovada pelo FDA este ano. A eficácia é muito semelhante à do donepezil e da tacrina. Os efeitos colaterais, assim como os benefícios cognitivos, são dose-dependentes. Pacientes recebendo doses maiores (6-12 mg/d) obtêm mais benefícios do que os que recebem doses menores (1-4 mg/d). Os efeitos gastrointestinais estão presentes em 20% ou mais dos pacientes, porém não é hepatotóxica. A posologia é de duas doses diárias, que deverão ser tituladas lentamente, iniciando-se com 3 mg/d e aumentando 3 mg a cada duas semanas até atingir 12 mg/d. Produz efeitos superiores ao placebo nas atividades funcionais medidas pela Escala de Deterioração Progressiva<sup>19</sup>.

### **Metrifonato**

O metrifonato é uma pró-droga que se torna um inibidor irreversível quando convertida em forma ativa. Dois grandes estudos comprovaram sua eficácia<sup>20,21</sup>. Além disso, é descrito que o metrifonato apresenta efeito benéfico no comportamento e nas atividades de vida diária<sup>22</sup>. Apresenta melhor tolerabilidade gastrointestinal que a rivastigmina, chegando a ser comparável ao donepezil. Os efeitos hepatotóxicos não estão presentes. Efeitos colaterais reversíveis de fraqueza muscular proximal já foram descritos. A posologia é de dose única diária. Também necessita de titulação de dose, porém a dose máxima é calculada segundo o peso corporal.

### **Epigastigmina e galantamina**

A epigastigmina e a galantamina representam outras classes de anticolinesterásicos ainda em um estágio de

desenvolvimento mais primitivo. Pacientes recebendo epigastigmina 45 mg/d por 25 semanas obtiveram melhores resultados no ADAS-Cog que aqueles que estavam usando placebo<sup>23</sup>.

A galantamina parece ter duas ações farmacológicas, atuando como inibidor da AChE e como agonista nicotínico<sup>12</sup>.

As duas medicações possuem os mesmos efeitos adversos, principalmente de náusea e vômito.

## **CONCLUSÕES**

Apesar de estarmos presenciando esse grande desenvolvimento terapêutico, a maioria dos estudos apresentados está restrita a um período de, no máximo, seis meses. Conseqüentemente, os efeitos dessas drogas a longo prazo não foram determinados; além disso, ainda estamos limitados ao tratamento sintomático da DA, muito aquém do ideal, sendo desejável poder intervir no próprio processo degenerativo, impedindo a deflagração da cascata de fatos que levam à morte neuronal.

### **SUMMARY**

#### **Cholinergic Therapy for Alzheimer Disease**

This article accompanies the early treatment of Alzheimer's disease, reviewing the development of the drugs (based on the cholinergic hypothesis) which were used then, and which even today form the only group of drugs enhancing cognitive improvement. Tacrine, which was the first drug approved by the FDA, was followed by a second generation of acetylcholinesterase inhibitors because of its significant side-effects. It is now being used successfully internationally.

### **KEYWORDS**

Alzheimer disease, cholinergic therapy, dementia.

## **Referências**

1. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS *et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons; higher than previously reported. *JAMA*, 262:2551-2556, 1989.
2. White LR, Cartwright WS, Cornoni-Huntley J *et al.* Geriatric epidemiology. *Ann Rev Gerontol Geriatr*, 6:215-311, 1986.
3. Beatty WW, Butters N, Janowsky DS. Patterns of memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypothesis of dementia. *Behav Neurol Biol*, 45:196-211, 1986.
4. Davies P. Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of Alzheimer's type. *Brain Res*, 171:319-327, 1997.
5. Heyman A, Schmechel D, Wilkonson W *et al.* Failure of long term high-dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. *J Neural Trans*, 24(Suppl):279-286, 1987.
6. Levy R, Little A, Chuagui P, Reith M. Early results from double-blind, placebo controlled trial of high dose phosphatidylcholine. *Lancet*, 1:987-88, 1983.

7. Spagnoli A, Lucca U, Menasce G *et al.* Long term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41:1726-1732, 1991.
8. Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R *et al.* A randomized controlled trial of linopiridine in the treatment of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 24:140-145, 1997.
9. Huff FJ, Shipley J and the Besipiridine Study Group. Besipiridine (HP 749): treatment trial in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(suppl 4):A288, 1995.
10. Bodick NC, Offen WW, Levey AI *et al.* Effects of xanomelina, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 54:465-473, 1997.
11. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN *et al.* Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*, 95:171-175, 1998.
12. Pontecorvo MJ. Clinical development of galantamine: evaluation of a compound with possible acetylcholinesterase inhibiting and nicotinic modulatory activity. *Neurobiol Aging*, 19:57, 1998.
13. Peters BH, Levin HS. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 24:140-145, 1979.
14. Thal LJ, Schwartz G, Sano M *et al.* A multicenter double-blind study of controlled-release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. Physostigmine Study Group. *Neurology*, 47:1389-1395, 1996.
15. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA*, 271:985-991, 1994.
16. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D. Effects of tacrine of behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 9:1-6, 1996.
17. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Int Med*, 158:1021-1031, 1998.
18. Rogers SL, Farlow MR, Mohs R, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145, 1998.
19. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, group ftEBs. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychopharmacol*, 1:55-65, 1998.
20. Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F, Mas J, Orazem J, Gulanski B. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. Metrifonate Study Group. *Neurology*, 50:1214-1221, 1998.
21. Morris JC, Cyrus PA, Ozarem J *et al.* Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:1222-1230, 1998.
22. Gélinas I, Gauthier S, Cyrus PA, Ruzicka BB, Gulanski B. The efficacy of metrifonate in enhancing the ability of Alzheimer's disease patients to perform basic and instrumental activities of daily living. *Neurology*, 50:A90-A91, 1998.
23. McClellan KJ, Benfield P. Epigastigmine. *CNS Drugs*, 9:69-75, 1997.

**Endereço para correspondência:**

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci  
Escola Paulista de Medicina –  
Disciplina de Neurologia – Unifesp  
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
CEP 04023-900 – São Paulo, SP  
E-mail: paulohb@sun-nepi.epm.br

# Hematomas e Infartos Cerebelares: Diagnóstico e Conduta

Maramélia Alves de Araújo Silva\*  
Marcia Maiumi Fukujima\*\*

## RESUMO

Mesmo com todo o avanço nos estudos de fisiopatologia, correlação anatomopatológica e técnicas de imagem, ainda não há ensaios clínicos suficientes a respeito da melhor terapêutica para o acometimento vascular cerebelar. As recomendações para o manejo dos pacientes seguem experiências restritas, notadamente em trabalhos retrospectivos. As séries apresentadas são pequenas, as controvérsias em relação à intervenção cirúrgica e ao tratamento clínico permanecem.

## UNITERMOS

Infarto cerebelar, hemorragia cerebelar, diagnóstico, tratamento.

## INTRODUÇÃO

As doenças vasculares que acometem o território posterior da circulação encefálica (território vertebrobasilar) têm sido menos estudadas do que as que envolvem o território anterior (carotídeo), porém não são de menor importância clínica. Costumam ser relacionadas a piores prognósticos e a evoluções fatais frequentes. Recentemente, com a melhora das técnicas de imagens neurovasculares para diagnóstico precoce, associada a melhores condições de atendimento hospitalar, os hematomas e os infartos cerebelares têm recebido uma abordagem mais intensiva. Os hematomas cerebelares representam cerca de 10% das hemorragias intracranianas não-traumáticas.

Os hematomas e os infartos cerebelares, apesar de terem fisiopatologia bem distinta, comportam-se clinicamente com os mesmos sintomas e têm o manejo clínico-cirúrgico semelhante, pela sua alta probabilidade de evolução fatal, secundária a efeito compressivo na mesma topografia, fossa posterior, quer pelo hematoma, quer pelo edema do parênquima infartado sobre o tronco cerebral e sobre as estruturas adjacentes.

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico deve-se à localização da lesão e ao seu efeito compressivo gradual sobre as estruturas da fossa posterior, notadamente o IV ventrículo e o tronco cerebral. Os sintomas como tontura, vertigem, ataxia, nistagmo, disartria, náuseas, vômitos e dismetria são os mais comuns nesses casos; alterações decorrentes do acometimento do tronco cerebral, como síndrome de Horner, síndrome de Walleberg, hipoestésias, paresia facial, disfagia, zumbido ou alterações auditivas, são vistas em menor proporção de casos.

São descritas três fases de comprometimento neurológico no acidente vascular encefálico (AVE) do cerebelo (Quadro 1):

\* Neurologista, em especialização no Setor de Neurorradiologia do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\* Neurologista do Setor de Doenças Neurovasculares da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

**QUADRO 1**  
**Estágios do hematoma/infarto cerebelar**

**Estágio inicial** – Sintomas cerebelovestibulares

Cefaléia

Insidiosos nos infartos

Súbitos nos hematomas

**Estágio intermediário** – Depressão do nível de consciência

Início de HIC

**Estágio tardio** – Coma

Compressão do tronco cerebral

Alterações cardiovasculares

- A fase inicial deve-se à destruição do parênquima cerebelar e/ou à extensão do hematoma dentro do parênquima ou do espaço subaracnóideo; o paciente apresenta sintomas como tonturas, náuseas, vômitos, ataxia de marcha, cefaléia e desequilíbrio<sup>1</sup>. Esses sintomas tendem a ser mais abruptos nas hemorragias cerebelares e de instalação mais insidiosa nos infartos, e, nessa fase, os pacientes costumam estar com o nível de consciência preservado.
- A fase intermediária caracteriza-se por início ou aumento do efeito de massa, decorrente da lesão instalada anteriormente, quer por compressão do IV ventrículo, por aumento da hemorragia ou do edema tecidual, ou formação gradativa de hidrocefalia. Notadamente, nessa fase, destaca-se o rebaixamento do nível de consciência do paciente. Outros sintomas de hipertensão intracraniana começam a aparecer, como paralisia de VI nervo, paresias dimidiadas, liberação piramidal ou papiledema.
- A terceira e última fase é o coma propriamente dito, denotando compressão intensa das estruturas do tronco cerebral (formação reticular ascendente), pelo efeito de massa da lesão, e aparecimento de alterações cardiovasculares.

O conhecimento e o estudo dessas diferentes fases é importante para atuação médica, tão logo seja possível prever que um paciente possa evoluir para a fase seguinte e atuar o quanto antes, visando evitar seqüelas irreversíveis.

Os pacientes podem evoluir rapidamente nessas três fases ou permanecer somente na primeira ou na segunda, variando conforme o tamanho da lesão, o grau de

compressão do IV ventrículo ou o sangramento intraventricular e com desenvolvimento de hidrocefalia<sup>1</sup>.

Em relação ao hematoma cerebelar espontâneo, reconhecem-se quatro formas de evolução<sup>1,2</sup> (Quadro 2):

**QUADRO 2**  
**Evolução clínica das hemorragias cerebelares**

Forma hiperaguda ou fulminante	18%
Forma aguda	14%
Forma subaguda	28%
Forma benigna	30%

- Forma hiperaguda ou fulminante – ocorre em cerca de 18% dos casos e é a forma mais grave e catastrófica; o paciente já chega em coma, com sinais de compressão de tronco evidentes (pupilas pontinas, alterações hemodinâmicas e respiratórias). Tem altíssima mortalidade e geralmente se associa a grandes hemorragias, com inundação de IV ventrículo e formação de hidrocefalia, edema exuberante do parênquima cerebelar e grande efeito expansivo e hipertensivo dentro do compartimento da fossa posterior.
- Forma aguda – a evolução para coma é mais lenta, em cerca de 24 a 48 horas após o ictu, e o paciente pode chegar à emergência já torporoso ou sonolento, tendo tido os sinais premonitórios cerebelares. Representa 14% dos casos, em média.
- Forma subaguda – nessa forma, a piora neurológica desenvolve-se tardiamente, entre o 7º e o 14º dias, ocorre em cerca de 28-30% dos pacientes e tem bom prognóstico.
- Forma benigna – é responsável por 30% dos casos, inclui hematomas pequenos, sem efeito expansivo, geralmente com sintomas cerebelares estáveis durante todo o período, reabsorção do hematoma até cura do processo apenas com medidas conservadoras.

As hemorragias cerebelares são comumente localizadas nos hemisférios cerebelares, geralmente por ruptura de ramos da artéria cerebelar superior, e ocorrem principalmente em pacientes sabidamente hipertensos<sup>1,3</sup>. A localização mediana (vermiana) e a ocorrência de sangramentos em jovens devem ser investigadas quanto a outras etiologias (estrutural, por exemplo, malformações arteriovenosas ou tumores; infartos hemorrágicos por embolização central e discrasias sanguíneas). O trauma como causa de hemorragia cerebelar é raro, a não ser com outras condições prévias que a predisponham.

Os infartos cerebelares são agrupados classicamente em<sup>4,5</sup>:

- Territoriais – quando há acometimento de territórios específicos das artérias cerebelar superior (SCA), cerebelar pósterio-inferior (PAICA) ou cerebelar ântero-inferior (AICA). São relacionados principalmente à doença vascular de grandes artérias.
- Não-territoriais – são infartos cerebelares pequenos, menores que 2 cm de diâmetro, freqüentemente encontrados em conjunto com os infartos territoriais, ou de aspecto múltiplo nos pacientes acometidos, e mais relacionados com doença de pequenos vasos.

Geralmente os infartos territoriais vêm combinados, com vários territórios arteriais comprometidos. A artéria mais comumente relacionada aos infartos cerebelares é a PAICA (cerca de 63% dos casos), seguidas pela AICA (50%) e pela SCA (23%), tanto nos subtipos territoriais quanto nos não-territoriais<sup>4</sup>, e a combinação desses dois subtipos também é bastante encontrada.

A etiologia principal nos infartos cerebelares é a aterosclerose e, em menor proporção, os acidentes embólicos e os casos de ectasia da artéria basilar<sup>4,5,6</sup>. Os fatores de risco vasculares são os mesmos para os infartos supratentoriais, como a hipertensão arterial, o diabetes, as dislipidemias e o tabagismo. Merecem atenção os casos de dissecação e trombose de vertebral e/ou de basilar, que constituem entidades à parte, devido à possibilidade de progressão dessas lesões vasculares ao longo de horas, a partir do quadro ictal, e seu pronto reconhecimento, para instituição de terapêutica, com auxílio de neurorradiologia intervencionista.

## DIAGNÓSTICO DE IMAGEM

Os avanços no diagnóstico e na monitorização dos pacientes, na fase aguda, com a tomografia computadorizada do crânio (TC), trouxeram melhoria no manejo desses pacientes, que antes só tinham seu diagnóstico em exames *post-mortem* em muitos casos.

A TC sem injeção de contraste é o método de eleição, muito prático, disponível na maioria dos centros do mundo inteiro, realizado com rapidez, além de proporcionar grande definição no reconhecimento de sangue, na fase aguda da apresentação do processo, em que o ponto crucial é diferenciar quadros isquêmicos de hemorrágicos. A ressonância magnética (RM) revela, indubitavelmente, maior definição anatômica das estruturas da fossa posterior e está indicada no seguimento dos casos de infartos cerebelares, além de

estudo mais aprofundado em imagens duvidosas que sugiram lesões estruturais vasculares ou tumorais<sup>3</sup>.

Em pacientes jovens ou com suspeita das lesões estruturais como causa dos acidentes vasculares cerebelares, a angiografia cerebral está indicada.

## TRATAMENTO

Anteriormente à era da TC, o diagnóstico dos hematomas era difícil, apenas com a suspeita clínica e achados *post-mortem*; com a TC, as hemorragias passaram a ser tratadas clinicamente, e a monitorização do tamanho dos hematomas ou dos infartos em evolução facilitou o manejo da evolução dos casos.

As medidas gerais visam à monitorização da pressão arterial, aos parâmetros hemodinâmicos e cardiovasculares (alterados nas compressões do tronco cerebral) e à vigilância constante do nível de consciência e sua evolução, pois esse parâmetro indicará progressão das lesões.

TCs seriadas deverão ser realizadas, não havendo uma regra de intervalo entre elas; varia de acordo com o nível de consciência, o tamanho da lesão e a evolução do paciente. Geralmente, o rebaixamento do nível de consciência é o indicador da necessidade de monitorização neurorradiológica.

Hoje, o ponto mais discutido e alvo das diversas publicações sobre o assunto é estabelecer critérios para abordagem cirúrgica; a maioria dos autores concorda que o tamanho do hematoma e a compressão que exerce sobre o tronco cerebral são importantes nessa avaliação. Alguns trabalhos, com séries de casos estudados e prognóstico a longo prazo, estabeleceram que há indicação cirúrgica<sup>3,7</sup> (Quadro 3):

### QUADRO 3

#### Critérios para indicação cirúrgico em AVE cerebelar

Tamanho do hematoma > 3-4 cm

Compressão do tronco cerebral e/ou cisternas da base

Deterioração do nível de consciência

Presença de hidrocefalia

- nos hematomas maiores que 3 cm ou 4 cm, considerados passíveis de evacuação cirúrgica;
- se houver compressão do tronco cerebral, manifestada clinicamente pelo rebaixamento progressivo do nível de consciência;

- na compressão progressiva da cisterna quadrigeminal, parâmetro mais recentemente estudado como índice de escolha para tratamento cirúrgico<sup>8</sup>;
- a derivação ventriculoperitoneal está indicada se houver hidrocefalia, porém, isoladamente, ela pode levar à herniação ascendente, uma vez que o efeito de massa na fossa posterior permanece. Nesses casos, são necessárias evacuação/descompressão da fossa posterior e derivação ou ventriculostomia<sup>7</sup>;
- rebaixamento progressivo do nível de consciência (Glasgow < ou = a 11).

O acompanhamento clínico somente está reservado para hematomas pequenos, pacientes alertas e TC sem sinais de compressão do IV ventrículo ou do tronco<sup>3,9</sup>. De todos esses fatores, a variável mais importante considerada para a recuperação dos doentes, a longo prazo, é o nível de consciência, que se deteriora geralmente entre o segundo e o quarto dias, com pico no terceiro dia do ictu<sup>10</sup>.

A craniotomia suboccipital aberta é a técnica mais utilizada para tratar os hematomas cerebelares. A abordagem para evacuação cirúrgica do hematoma é mediana ou paramediana. Quando necessário e indicado, procede-se a derivação do sistema ventricular concomitantemente.

Quanto aos infartos cerebelares, os mesmos critérios para decisão cirúrgica usados no manejo dos hematomas servem como parâmetros. Porém, há relatos do uso de terapia antiedema com manitol, hiperventilação e até dexametasona endovenosa, prévia aos procedimentos cirúrgicos. Alguns casos, tratados conservadoramente com essas medidas, melhoram sem necessidade de cirurgia<sup>1,3,7</sup>. Alguns estudos demonstram que não há diferença entre tratamento clínico ou cirúrgico para pacientes alertas ou torporosos<sup>10</sup>, enquanto outros autores são categóricos em indicar terapia combinada de descompressão suboccipital do tecido infartado cerebelar, associada à derivação do sistema ventricular, para todos os pacientes com compressão do IV ventrículo e/ou do tronco cerebral, mesmo depois das medidas antiedema, visto que as técnicas cirúrgicas da descompressão e da derivação são simples e sem grandes seqüelas para o paciente, quando comparadas com a lesão grave, e geralmente irreversíveis, como é a de uma compressão das estruturas do tronco cerebral<sup>11,12</sup>. Ensaios clínicos vêm sendo conduzidos com objetivo de estabelecer a melhor conduta<sup>13</sup>.

Recentemente, a drenagem de hematoma cerebelar por cirurgia estereotáxica vem sendo usada, principalmente em casos não complicados. A associação desse procedimento com o trombolítico local vem sendo

estudada. Ainda não há evidências clínicas suficientes para estabelecer critérios dessas indicações.

### SUMMARY

#### Cerebellar Hemorrhage and Infarction: Diagnostic and management

The best therapeutic approach for cerebellar vascular diseases remains not well defined. There are not sufficient clinical trials to show us evidences about this topic. The recommendations for cerebellar stroke management are based on restrict experiences. There are also some controversies in surgical management.

### KEYWORDS

Cerebellar infarction, cerebellar hemorrhage, diagnosis, treatment.

### Referências

1. Heros RC. Cerebellar hemorrhage and infarction. *Stroke*, 13:106-109, 1982.
2. Galvão ACR. Hemorragias cerebelares espontâneas: aspectos clínicos e conduta terapêutica. *Arq Bras Neurocirurg*, 8:127-137, 1989.
3. Loftus CM. Management of cerebellar hematomas and infarcts. In: Welch KMA, Caplan LR *et al.* *Primer on Cerebrovascular Diseases*. Academic Press, San Diego, CA, USA, 1997.
4. Min WK, Kim YS *et al.* Atherothrombotic Cerebellar Infarction. *Stroke*, 30:2376-2381, 1999.
5. Amarenco P, Lewy C, Cohen A *et al.* Causes and mechanisms of territorial and non-territorial cerebellar infarcts in 115 consecutive patients. *Stroke*, 25:105-112, 1994.
6. Canaple S, Bogouslavsky J. Multiple large and small cerebellar infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66:739-745, 1999.
7. van der Hoop RG, Vermeulen M, Van Gijn J. Cerebellar hemorrhage: diagnosis and treatment. *Surg Neurol*, 29:6-10, 1988.
8. Taneda M, Hayakawa T, Mogami H. Primary cerebellar hemorrhage: quadrigeminal cistern obliteration on CT scans as a predictor of outcome. *J Neurosurg*, 67:545-552, 1987.
9. Kobayashi S, Sato A, Kageyama Y *et al.* Treatment of hypertensive cerebellar hemorrhage – Surgical or conservative management? *Neurosurgery*, 34:246-251, 1994.
10. Jauss M, Krieger D, Hornig C, Schramm J, Busse O. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: results of the German-Austrian Cerebellar Infarction Study. *J Neurol*, 246:257-64, 1999.
11. Chen H-J, Lee T-C, Wei C-P. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke*, 23:957-963, 1992.
12. Heros RC. Surgical treatment of cerebellar infarction. *Stroke*, 23:937-938, 1992.
13. Kreiger D, Busse O, Schramm J, Ferbert A. German-Austrian space occupying cerebellar infarction study (GASCIS): study design, methods, patients characteristics. *J Neurol*, 239:183-5, 1992.

#### Endereço para correspondência:

Marcia Maiumi Fukujima  
 Disciplina de Neurologia – Escola Paulista de Medicina  
 Unifesp  
 Rua Botucatu, 740  
 CEP 04023-900 – São Paulo, SP  
 Fone/Fax: (0XX11) 575-5240  
 E-mail: maiumi@sti.com.br

# **Síndrome Pós-concussional, Reação Aguda a Estresse e Transtorno de Estresse Pós-traumático: Diferenciação Diagnóstica após Acidentes com Veículos Automotores\***

Carlos Alberto Crespo de Souza\*\*  
Paulo Mattos\*\*\*

## **RESUMO**

Os autores abordam as dificuldades encontradas para estabelecer um diagnóstico diferencial entre os sintomas da síndrome pós-concussional e os sintomas de reação aguda a estresse e a transtorno de estresse pós-traumático ocorridos após acidentes automobilísticos. Além de evidenciarem como os sintomas dessas síndromes ou transtornos assemelham-se e poucos são distintivos pelos critérios diagnósticos da CID-10, do histórico e dos exames laboratoriais que podem ser solicitados, apresentam um caso clínico em que esses sintomas mostram-se misturados, dificultando o discernimento clínico. Os resultados são discutidos e comentados de acordo com bibliografia internacional compulsada junto ao MEDLINE entre 1990 e 1999.

## **UNITERMOS**

Síndrome pós-concussional, reação aguda a estresse, transtorno de estresse pós-traumático, diagnóstico, diagnóstico diferencial.

## **INTRODUÇÃO**

As lesões cerebrais sofridas em acidentes automobilísticos, mesmo que leves ou mínimas, segundo vários autores, podem afetar o comportamento e a personalidade dos acidentados, com desorganização cerebral significativa após os mesmos. Os sintomas podem permanecer por dias, semanas, meses ou pelo resto da vida, fazendo parte de uma síndrome identificada como *síndrome pós-concussional*<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>.

De igual maneira, segundo outros autores, pessoas acidentadas em veículos automotores – “uma calamidade promovida por elas mesmas”<sup>12</sup> – podem desenvolver problemas psíquicos ou inabilidades de difícil tratamento, resultantes do estresse sofrido por ocasião do acidente, causando quadros reconhecidos como *reações agudas ao estresse* (eclosão rápida e permanência dos sintomas por curto espaço de tempo) ou como *transtorno de estresse pós-traumático* (eclosão mais tardia e permanência dos sintomas por tempo prolongado)<sup>12,13,14</sup>.

Diagnosticar sintomas da síndrome pós-concussional, por si só, geralmente já representa um desafio aos médicos<sup>15</sup>; o mesmo pode ocorrer com os sintomas desenvolvidos pelo estresse pós-traumático, uma vez que são pouco conhecidos pelos médicos de uma maneira geral ou desvalorizados por sua gênese psíquica, suas manifestações confundidas com fingimento ou procura de ganho secundário<sup>12</sup>.

Muitas vezes, uma pessoa que sofreu um traumatismo craniano leve resultante em concussão, em um acidente automobilístico de alguma gravidade, também pode experimentar manifestações psíquicas conseqüentes do estresse sofrido por ocasião do mesmo, especialmente em situações nas quais a pessoa não consegue sair de dentro do carro ou não ocorre ajuda imediata pelo fato de que o carro acidentado encontra-se em local de difícil acesso e a escuridão da noite impede qualquer perspectiva de ajuda. A concomitância desses diagnósticos é cada vez mais reconhecida

\* Trabalho elaborado no Centro de Estudos José de Barros Falcão – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

\*\* Mestre e Doutorando em Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ). Diretor de Ensino do Curso de Especialização em Psiquiatria CEJBF/FFFCM de Porto Alegre, RS.

\*\*\* Doutor em Psiquiatria. Professor-adjunto do IPUB-UFRJ. Coordenador do Laboratório de Neuropsicologia do IPUB-UFRJ.

em estudos clínicos<sup>16</sup>, e dados empíricos estimam a frequência de transtornos de estresse pós-traumático, agudo e crônico, após lesões cerebrais leves, em torno de 17% a 33%<sup>17</sup>.

Quando, em 1934, Strauss e Savitsky introduziram o termo “*síndrome pós-concussional*”, identificaram na mesma a existência conjunta tanto de sintomas reconhecidos como decorrentes de lesões neurológicas sobre o cérebro como de sintomas reconhecidos como da esfera psíquica<sup>18</sup>. Assim, a fonte única (o traumatismo craniano resultante em concussão) poderia compreender ou promover tanto sintomas neurológicos quanto psíquicos ou emocionais, fato de difícil reconhecimento pelos médicos formados segundo pressupostos dicotômicos entre mente e corpo, entre físico ou orgânico e psíquico<sup>19</sup>.

Os sintomas reconhecidos como conseqüentes do estresse pós-traumatismos pertencem, aparentemente, no jargão médico, à esfera psíquica, não havendo dúvidas quanto a isso (a origem dos mesmos não é questionada, como o são os da síndrome pós-concussional). Como muitos dos sintomas decorrentes da síndrome pós-concussional assemelham-se aos sintomas derivados de um estresse pós-traumático, fica muito difícil estabelecer um diagnóstico diferencial entre os mesmos. Se existirem sintomas de ansiedade ou de depressão, sintomas de retraimento social, de insônia, raiva e desespero, por exemplo, a qual síndrome pertencem?

Os estudos e as pesquisas que investigaram a síndrome pós-concussional preocuparam-se mais em avaliar outras manifestações “psíquicas” concomitantes, como depressão, ansiedade, transtornos comportamentais e psicoses. Até 1993, de acordo com Bryant, os poucos estudos existentes que relacionaram os traumatismos cranianos leves ao estresse pós-traumático não evidenciaram nenhuma associação entre eles<sup>13</sup>. Entretanto, esse mesmo autor e outros autores enfatizam que muitos dados sugerem que traumatismos cranianos podem estar associados a uma resposta estressante aguda atípica, ao realizarem estudos comparativos entre fatores estressantes com pacientes traumatizados cerebrais leves ou não<sup>13,17</sup>. Os mesmos estudos e outros, em contrapartida, afirmam que a amnésia determinada pelos traumatismos resultantes em concussão parece proteger contra os medos específicos (fóbicos ou de evitação) relacionados aos acidentes com veículos automotores<sup>12,20</sup>.

A tudo considerando, percebem-se as dificuldades existentes que estão relacionadas a síndromes pouco estudadas, polêmicas em sua gênese e que são capazes de promover sintomas psíquicos ou emocionais decorrentes de alterações orgânicas primárias ou

manifestações psíquicas secundárias (síndrome pós-concussional) ou apenas psíquicas ou emocionais decorrentes de alterações psíquicas (reação aguda ao estresse e transtornos do estresse pós-traumático).

De maneira a complicar mais a diferenciação diagnóstica entre essas entidades, deve ser ressaltado que, em ambas, podem existir sintomas que se iniciam logo após o traumatismo e que são remitidos brevemente; por outro lado, também podem ocorrer, nas duas, manifestações tardias ou prolongadas<sup>21</sup>.

O presente trabalho aborda esse tema, pretendendo contribuir para o entendimento de algumas dessas dificuldades.

### ***A síndrome pós-concussional, a reação aguda ao estresse e o transtorno do estresse pós-traumático de acordo com a CID-10***

De acordo com a CID-10, “a **síndrome pós-concussional** ocorre seguindo-se a um traumatismo craniano e inclui vários sintomas discrepantes, tais como cefaléia, tontura (faltando usualmente os aspectos de vertigem verdadeira), fadiga, irritabilidade, dificuldade em concentrar-se e executar tarefas mentais, comprometimento de memória, insônia e tolerância reduzida a estresse, excitação emocional ou abuso de álcool.”

“Esses sintomas podem estar acompanhados de sentimentos de depressão ou ansiedade, resultantes de alguma perda de auto-estima e medo de lesão cerebral permanente. Tais sentimentos aumentam os sintomas originais e resultam em um círculo vicioso. Alguns pacientes tornam-se hipocondríacos, embarcam em uma procura de diagnóstico e cura e podem adotar um papel permanente de doente.”

“A etiologia desses sintomas não é sempre clara e tanto fatores orgânicos como psicológicos foram propostos para explicá-los. O status nosológico dessa condição é, assim, um tanto incerto. Há pouca dúvida, todavia, de que tal síndrome seja comum e angustiante para o paciente.”

“Pelo menos três dos aspectos acima descritos devem estar presentes para um diagnóstico definitivo. Uma avaliação cuidadosa com técnicas laboratoriais (eletrencefalografia, potenciais evocados do tronco cerebral, imagens cerebrais, oculonistagmografia) podem fornecer evidências objetivas para consubstanciar os sintomas, mas os resultados são freqüentemente negativos. As queixas não estão necessariamente associadas à procura de compensação<sup>21</sup>.”

De acordo com a CID-10, “a **reação aguda ao estresse** é um transtorno transitório de gravidade significativa, o qual se desenvolve em um indivíduo sem qualquer outro transtorno mental aparente em resposta ao excepcional estresse físico e/ou mental e o qual usualmente diminui dentro de horas ou dias. O estressor pode ser uma experiência traumática esmagadora, envolvendo séria ameaça à segurança ou à integridade física do paciente ou de pessoa(s) amada(s) (p. ex., catástrofe natural, acidente, batalha, assalto, estupro) ou uma mudança inusualmente súbita e ameaçadora na posição social e/ou relações do indivíduo, tal como perdas múltiplas ou incêndio doméstico. O risco desse transtorno se desenvolver é aumentado se exaustão física ou fatores orgânicos (p. ex., no idoso) estiverem também presentes.”

“Vulnerabilidade individual e capacidade de adaptação desempenham um papel na ocorrência e na gravidade das reações agudas ao estresse, como evidenciado pelo fato de que nem todas as pessoas expostas ao estresse excepcional desenvolvem o transtorno. Os sintomas apresentam grande variação, mas tipicamente incluem um estado inicial de “atordoamento” com algum estreitamento do campo da consciência e diminuição da atenção, incapacidade de compreender estímulos e desorientação. Esse estado pode ser seguido tanto por um posterior retraimento da situação circundante (até o ponto de um estupor dissociativo) quanto por agitação e hiperatividade (reação de escape e fuga). Sinais autonômicos de ansiedade de pânico (taquicardia, sudorese, rubor) estão comumente presentes.”

“Os sintomas usualmente aparecem dentro de minutos após o impacto do estímulo ou evento estressante e desaparecem dentro de 2-3 dias (frequentemente dentro de horas). Amnésia parcial ou completa para o episódio pode estar presente.”

“Deve haver uma conexão temporal imediata e clara entre o impacto de um estressor excepcional e o início dos sintomas; o início é usualmente dentro de poucos minutos, se não imediato.”

“Além disso, os sintomas:

a) mostram um quadro misto e, em geral, mutável; em adição ao estado inicial de “atordoamento”, depressão, ansiedade, raiva, desespero, hiperatividade e retraimento podem ser todos vistos, mas nenhum tipo de sintoma predomina por muito tempo:

b) resolvem-se rapidamente (no máximo dentro de poucas horas) naqueles casos em que a remoção do ambiente estressante é possível; em casos em que o estresse continua ou não pode, por sua natureza, ser revertido, os sintomas geralmente começam a diminuir após cerca de 3 dias<sup>21</sup>.”

De acordo com a CID-10, “o **transtorno de estresse pós-traumático** surge como uma resposta tardia e/ou protraída a um evento ou situação estressante (de curta ou longa duração) de uma natureza excepcionalmente ameaçadora ou catastrófica, a qual provavelmente causa angústia invasiva em quase todas as pessoas (p. ex., desastre natural ou feito pelo homem, combate, acidente sério, testemunhar a morte violenta de outros ou ser vítima de tortura, terrorismo, estupro ou outro crime). Fatores predisponentes, tais como traços de personalidade (p. ex., compulsivos, astênicos) ou história prévia de doença neurótica, podem baixar o limiar para o desenvolvimento da síndrome ou agravar seu curso, mas não são necessários nem suficientes para explicarem sua ocorrência.”

“Sintomas típicos incluem episódios de repetidas revivências do trauma sob a forma de memórias intrusas (*flashbacks*) ou sonhos, ocorrendo contra o fundo persistente de uma sensação de “entorpecimento” e embotamento emocional, afastamento de outras pessoas, falta de responsividade ao ambiente, anedonia e evitação de atividades e situações recordativas do trauma. Comumente, há medo e evitação de indicativos que relembrem ao paciente o trauma original. Raramente, podem ocorrer surtos dramáticos e agudos de medo, pânico ou agressão, desencadeados por estímulos que despertam uma recordação e ou revivência súbita do trauma ou da reação original a ele.”

“Há, usualmente, um estado de hiperexcitação autonômica com hipervigilância, uma reação de choque aumentada e insônia. Ansiedade e depressão estão comumente associadas aos sintomas e aos sinais acima e a ideação suicida não é infrequente. Uso excessivo de álcool ou drogas pode ser um fator de complicação.”

“O início segue o trauma com um período de latência que pode variar de poucas semanas a meses (mas raramente excede 6 meses). O curso é flutuante, mas a recuperação pode ser esperada na maioria dos casos. Em uma pequena proporção de pacientes, a condição pode apresentar um curso crônico por muitos anos e uma transição para uma alteração permanente de personalidade.”

“Esse transtorno não deve geralmente ser diagnosticado a menos que haja evidência de que ele surgiu dentro de 6 meses após um evento traumático de excepcional gravidade. Um diagnóstico “provável” pode ainda ser possível se a demora entre o evento e o início for maior do que 6 meses, desde que as manifestações clínicas sejam típicas e nenhuma identificação alternativa do transtorno (p. ex., como um transtorno de ansiedade ou obsessivo-compulsivo ou um episódio depressivo) seja plausível.”

“Além da evidência do trauma, deve haver uma recordação ou revivescência repetitiva e intrusa do evento em memórias, imaginação diurna ou sonhos. Distanciamento emocional notável, entorpecimento de sentimentos e evitação de estímulos que possam provocar recordação do trauma estão freqüentemente presentes, mas não são essenciais para o diagnóstico. As perturbações autonômicas, o transtorno do humor e as anormalidades do comportamento são todos fatores que contribuem para o diagnóstico, mas não são de importância fundamental<sup>21</sup>.”

Um quadro comparativo entre os sintomas decorrentes da síndrome pós-concussional e na dos transtornos de estresse pós-traumático (incluindo os agudos e crônicos) pode auxiliar na identificação de sintomas comuns e diferenciais (estes são poucos).

**QUADRO COMPARATIVO DOS SINTOMAS ENCONTRADOS NA SÍNDROME PÓS-CONCUSSIONAL (SPC), NOS TRANSTORNOS DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO AGUDOS E CRÔNICOS (TEPT), CONSIDERANDO OS DADOS DA CID-10**

SINTOMAS	SPC	TEPT
Cefaléia	sim	não
Tontura	sim	sim
Fadiga	sim	sim
Irritabilidade	sim	sim
Estreitamento do campo da consciência	sim	sim
Dificuldade de concentração	sim	sim
Dificuldade para executar tarefas mentais	sim	sim
Comprometimento de memória e atenção	sim	sim
Desorientação	sim	sim
Insônia	sim	sim
Baixa tolerância ao estresse	sim	sim
Hipervigilância	sim	sim
Abuso de álcool ou drogas	sim	sim
Depressão	sim	sim
Ansiedade	sim	sim
Manifestações hipocondríacas	sim	não
Revivescências do trauma (memórias intrusas ou sonhos)	não	sim

Entorpecimento ou embotamento emocional	sim	sim
Isolacionismo	sim	sim
Anedonia	sim	sim
Evitação de indicativos que relembrem o trauma	não	sim
Alterações de personalidade	sim	sim
Surtos dramáticos e agudos de medo, pânico ou agressão desencadeados por estímulos que despertam uma recordação do trauma, com sinais autonômicos de ansiedade (taquicardia, sudorese, rubor)	não	sim

**QUADRO COMPARATIVO QUANTO AO HISTÓRICO**

	SPC	TEPT
Acidente com veículo automotor	sim	sim

**QUADRO COMPARATIVO UTILIZANDO TÉCNICAS LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

TÉCNICAS LABORATORIAIS	SPC	TEPT
Eletrencefalografia	+ ou -	normal
Potenciais evocados	+ ou -	normal
Raio X de crânio	+ ou -	normal
Oculonistagmografia	+ ou -	normal
Tomografia computadorizada	+ ou -	normal
Ressonância magnética	+ ou -	normal
PET ou SPECT	+ ou -	normal
Testes neuropsicológicos	+++ ou -	+ ou -

Deve ser mencionado que os exames laboratoriais na síndrome pós-concussional, em sua grande maioria, encontram-se normais. Nos transtornos do estresse, encontram-se normais. Os testes neuropsicológicos parecem captar melhor as alterações cognitivas existentes na síndrome pós-concussional, porém não há unanimidade quanto a isso nas pesquisas realizadas<sup>22,23</sup>, em sua maioria resultantes de diferenças metodológicas empregadas<sup>24</sup>, além de outros inúmeros fatores capazes de afetar ou de influir em seus achados<sup>25</sup>. Por sua vez, alguns dos testes neuropsicológicos, quando aplicados

em pacientes de um transtorno de estresse, podem mostrar-se alterados<sup>26</sup>.

## O CASO CLÍNICO

Uma paciente de 37 anos, de nível superior, hígida até então, sofreu um acidente automobilístico em uma estrada do interior do estado do RS, à noite, em dezembro de 1996. O carro em que viajava capotou, virando várias vezes, e precipitou-se em um penhasco de mais de 20 metros. O local onde o carro caiu era de difícil acesso e não era visto da estrada.

A paciente permaneceu presa nas ferragens em torno de quatro horas. Nesse período de tempo, segundo suas afirmativas, tinha momentos de lucidez e de inconsciência. Nos momentos de lucidez, sem nada poder ver pela escuridão da noite e sem poder movimentar-se, sem saber o que ocorrera com seu irmão, que dirigia o carro, e com receio de que este pudesse pegar fogo, experimentou momentos de pânico e de horror. Sentia fortes dores na cabeça, náuseas e dores por todo o corpo.

Após socorrida, recebeu atendimento médico. Todos os exames realizados no hospital local mostraram-se normais. Transferida para a capital, a tomografia computadorizada de crânio evidenciou edema cerebral difuso, sendo medicada sintomaticamente. Como seguiu apresentando dificuldades para deambular, com fortes contraturas, realizou, mais tarde, ressonância magnética de coluna lombossacra, com resultado normal. Face à normalidade dos exames, foi entendido que “nada mais havia a tratar” sob um ponto de vista neurológico, ou neurocirúrgico, sendo, então, encaminhada a um serviço de psiquiatria com a hipótese diagnóstica de “síndrome conversiva”.

Passados já três meses do evento traumático, a paciente, ao consultar o psiquiatra, apresentava os seguintes sintomas físicos e psíquicos:

- dificuldades para deambular; andava apenas com ajuda de muletas;
- falta de força e de equilíbrio na mão e no membro inferior, à direita; perda do ritmo e dificuldade para se expressar verbalmente; dores musculares no corpo inteiro, por espasmos; rigidez muscular;
- angústia forte, ansiedade quase permanente, sentimentos de solidão, crises de choro frequentes e quase impossibilidade de comunicar-se com o psiquiatra por causa do choro; perda acentuada de peso sem mudança nos hábitos alimentares; ideação suicida e perda da libido;

- medo, pavor de andar de automóvel; medo do escuro, somente conseguindo dormir com a luz acesa;
- revivescências com o acidente: sonhos na forma de pesadelos e despertando com a roupa molhada por suores noturnos;
- falhas ou lacunas de memória, tanto para eventos mais presentes quanto passados.

A descrição detalhada da história do acidente dessa paciente e de sua evolução clínica, com exames e testes neuropsicológicos realizados e diagnóstico, poderão ser mais bem acompanhadas em “Traumatismos cranianos fechados: implicações neuropsiquiátricas e clínicas<sup>19</sup>”.

## COMENTÁRIOS

A paciente, cujo caso clínico foi relatado acima de forma sumária, desde o início, após o acidente sofrido, apresentou inúmeros sintomas que poderiam ser compreendidos tanto como resultantes de comprometimentos orgânicos como de psíquicos. Ela foi exaustivamente avaliada sob um ponto de vista orgânico, tendo realizado inúmeros exames, tais como: eletrencefalografia, raio X de crânio, de perna esquerda, coluna cervical e tórax, tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de coluna lombo-sacra. Como todos os exames mostraram-se normais, ela foi encaminhada à psiquiatria, ou seja, a sintomatologia por ela apresentada, na interpretação dos neurologistas e neurocirurgiões que a atenderam, pertencia à esfera psíquica ou psicológica, com hipóteses expressas de *estado depressivo violento e/ou quadro conversivo*.

Na psiquiatria, a paciente foi tratada para depressão durante meses; obteve melhoras quanto aos sintomas depressivos, mas, pela persistência de significativos sintomas físicos, foi reavaliada. Deve ser mencionado que, desde o início, a paciente referia que não podia dormir com a luz do quarto apagada, tinha sonhos e pesadelos noturnos com acidentes, quando acordava banhada em suores, e ficava extremamente ansiosa, antecipadamente, quando sabia que tinha de andar de automóvel.

Na reavaliação (entre maio e setembro de 1998), já passados quase dois anos do acidente sofrido, realizou ressonância magnética (RM) de crânio e uma bateria de testes neuropsicológicos (TN). Os resultados da RM foram normais e os TN evidenciaram significativas alterações cognitivas, caracterizando uma síndrome

demencial (demência pós-traumática). No caso, os TN foram definidores para formular o diagnóstico de comprometimento cerebral não observável por outras técnicas laboratoriais, mostrando a importância dos mesmos nesses casos e, ao mesmo tempo, confirmando a existência de sintomas tanto orgânicos quanto psíquicos na síndrome pós-concussional (fato desconhecido pelos médicos que a atenderam e cujo desconhecimento ocorre em nível internacional nos países ocidentais em virtude de os profissionais da medicina serem formados segundo pressupostos dicotômicos entre orgânico e psíquico, como já afirmado anteriormente)<sup>19</sup>.

Por outro lado, pelo que se pode constatar, alguns dos sintomas ainda persistentes nos dias de hoje (fevereiro de 2000) na paciente (receio de andar de carro, não conseguir dormir à noite com a luz apagada, sonhos e pesadelos com acidentes e despertares com suores noturnos) e presentes desde o início de seu acidente não pertencem a essa síndrome, diagnosticada após anos de muitas dificuldades e sofrimento da mesma. Eles pertencem a uma outra síndrome ou transtorno – também pouco conhecida ou valorizada – que corresponde ao forte estresse sofrido pela paciente por ocasião de seu acidente caracterizando um transtorno de estresse pós-traumático agudo (existentes desde o início) e crônico (ainda presentes três anos após o acidente).

Ao que parece, esses sintomas, tidos como psíquicos, encontram-se tão inextricavelmente ligados que é impossível distingui-los em sua origem, se pertencem à síndrome pós-concussional (que podem ser tanto de natureza orgânica como psíquica) ou a um transtorno de estresse pós-traumático. A ignorância sobre essa sobreposição é facilmente compreensível na medida em que poucos estudos se ocuparam dos mesmos. Até 1993, seus sintomas não foram associados e, apenas em 1998, pelo trabalho de Harvey e Bryant, pela primeira vez nos Estados Unidos da América, foram investigadas a incidência e a natureza de sintomas estressantes agudos após lesões de traumatismos cranianos leves<sup>14</sup>. Esses mesmos autores, em outro trabalho, demonstraram, também pela primeira vez, que o transtorno de estresse agudo em seguimento a uma lesão determinada por um traumatismo craniano leve é altamente preditivo de um transtorno pós-traumático crônico<sup>17</sup>. O caso clínico aqui relatado confere plenamente com a observação desses autores.

Os mesmos autores, já em 1999, em um outro trabalho dentro do mesmo tema, concluíram que, em uma significativa proporção de pacientes com síndromes pós-concussionais, os sintomas que incluem deficiências na

concentração, irritabilidade e elevado tempo de resposta são também sintomas de um transtorno de estresse pós-traumático<sup>27</sup>, contrapondo-se ao entendido até então<sup>12</sup>. O levantamento por nós realizado neste trabalho, ao examinar os critérios diagnósticos da CID-10 comparativamente entre essas síndromes, identifica que são muitos os sintomas semelhantes e poucos os distintivos, como foi demonstrado.

Em outro trabalho muito recente, Bryant e Harvey<sup>28</sup>, ao estudarem sintomas pós-concussivos e sintomas de estresse pós-traumáticos após lesões traumáticas cerebrais leves, concluíram que os sintomas pós-concussivos estão relacionados tanto a fatores neurológicos como psicológicos após um traumatismo craniano leve. Esse achado, segundo os autores, aponta a importância dos transtornos de estresse pós-traumático no desenvolvimento e na manutenção dos sintomas pós-concussivos.

## CONCLUSÃO

Pelo estudo realizado neste trabalho, que pode ser considerado o primeiro na América Latina a abordar esse tema, chega-se a algumas conclusões de importância:

- há inúmeros sintomas semelhantes decorrentes das síndromes pós-concussionais e das síndromes de estresse pós-traumático;
- poucos são os sintomas diferenciais entre essas síndromes;
- o diagnóstico diferencial entre as mesmas é muito difícil e os profissionais devem estar atentos à existência dos inúmeros sintomas semelhantes e dos poucos diferenciais;
- o diagnóstico de ambas as síndromes deve ser realizado quando forem constatados os sintomas semelhantes e os diferenciais por ocasião das avaliações clínicas;
- a ignorância sobre esses dados diferenciais não deve ser encarada como uma deficiência no aprendizado da neurologia ou da psiquiatria, uma vez serem essas síndromes reconhecidas mais recentemente, e necessitarem, ainda, de muitos estudos complementares, tanto na clínica como na pesquisa;
- os sintomas da síndrome pós-concussional incluem manifestações consideradas tanto como de origem orgânica como psíquica, podendo ser exacerbadas pelos sintomas de um estresse pós-traumático, capazes, até, de prolongar essa sintomatologia.

## SUMMARY

### Postconcussion Syndrome, Acute Reaction to Stress and Posttraumatic Stress Disorder: Diagnostic Differentiation After Motor Vehicle Accidents

The authors approach the difficulties met to establish a differential diagnosis among the symptoms of the postconcussional syndrome and the symptoms of acute stress reaction and posttraumatic stress disorder that occurred after motor vehicle accidents. Besides showing how the symptoms of these syndromes or disorders are alike (few are distinctive through the diagnostic criteria of CID-10, records and laboratory tests), they present a clinic case in which those symptoms appear mixed with one another, making it difficult to sort them out clinically. The results are discussed and commented according to the international bibliography consulted on MEDLINE between 1990 and 1999.

## KEYWORDS

Post-concussional syndrome, acute reaction to stress, posttraumatic stress disorder, diagnostic, differential diagnosis.

## Referências

- Parker RS. Traumatic brain injury and neuropsychological impairment: sensorimotor, cognitive, emotional, and adaptive problems of children and adults. New York, Springer-Verlag, 1990, 452 p.
- Brown S, Fann J, Grant I. Postconcussional disorder: time to acknowledge a common source of neurobehavioral morbidity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6:15-22, 1994.
- Alexander M. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*, 45: 1253-60, 1995.
- Parker RS. The spectrum of emotional distress and personality changes after minor head injury incurred in a motor vehicle accidente. *Brain-Inj*, 10(4):287-302, 1996.
- Parker RS, Rosenblum A. IQ loss and emotional dysfunctions after mild head injury incurred in a motor vehicle accident. *J Clin Psychol*, 52:32-43, 1996.
- Anderson M. Postconcussional disorder and loss of consciousness. *Bull Am Acad Psychiatry Law*, 24:493-504, 1996.
- Brukner P. Concussion. *Aust Fam Physician*, 25(9):1445-8, 1996.
- Mittenberg W, Wittner M, Miller L. Postconcussion syndrome occurs in children. *Neuropsychology*, 11:447-52, 1997.
- Strebel S, Lam AM, Matta BF. Impaired cerebral autoregulation after mild brain injury. *Surg Neurol*, 47(2):128-31, 1997.
- Kushner D. Mild traumatic brain injury: toward understanding manifestations and treatment. *Arch Intern Med*, 158(15): 1617-24, 1998.
- Brooks J, Fos LA, Greve KW. Assessment of executive function in patients with mild traumatic brain injury. *J Trauma*, 46(1):159-63, 1999.
- Kush K, Cox BJ, Evans RJ. Posttraumatic stress disorder and motor vehicle accidents: a multidisciplinary overview. *Can J Psychiatry*, 41(7):429-434, 1996.
- Bryant RA, Harvey AG. Acute stress response: a comparison of head injured and non-head injured patients. *Psychol Med*, 25(4):869-74, 1995.
- Bryant RA, Harvey AG. Acute stress disorder after mild traumatic brain injury. *J Nerv Ment Dis*, 186 (6):333-37, 1998.
- Crespo de Souza CA, Mattos P. As dificuldades para diagnosticar a síndrome pós-concussional. *Rev Bras Neurol*, 35(6):167-72, 1999.
- Epstein RS, Ursano RJ. Anxiety disorders. In: Silver J, Yudofsky S, Hales R (eds.). *Neuropsychiatry of traumatic brain injury*. Washington-London, American Psychiatric Press, 1994, p. 285-311.
- Bryant RA, Harvey AG. The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*, 155(5):625-29, 1998.
- McClelland RJ. The postconcussional syndrome: a rose by any other name. *J Psychosom Res*, 40:563-8, 1996.
- Crespo de Souza CA, Mattos P. Traumatismos cranianos fechados: implicações neuropsiquiátricas e clínicas. *J Bras Psiqui*, 48(7):325-31, 1999.
- Warden DL, Labbate, LA, Salazar, AM *et al*. Posttraumatic stress disorder in patients with traumatic brain injury and amnesia for the event? *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*, 9:18-22, 1997.
- Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 – Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas – Coord. Organiz. Mund. da Saúde; trad. Dorgival Caetano – Porto Alegre, Artes Médicas, 1993.
- Bijur PE, Haslum M, Golding J. Cognitive outcomes of multiple mild head injuries in children. *J Dev Behav Pediatr*, 17:183-5, 1996.
- Kelly JP, Rosenberg JH. Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology*, 48:575-80, 1997.
- Kraus J, Sorenson S. Epidemiology of traumatic brain injury. In: Silver J, Yudofsky S, Hales R (eds.). *Neuropsychiatry of traumatic brain injury*. Washington-London, American Psychiatric Press, 1994, p. 3-41.
- Silver JM, McAllister TW. Forensic issues in the neuropsychiatric evaluation of the patient with traumatic brain injury. *J Neuropsych and Clin Neurosciences*, 9:102-13, 1997.
- Bryant RA, Harvey, AG. Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*, 104(3):537-41, 1995.
- Bryant RA, Harvey AG. The influence of posttraumatic stress disorder on acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *Brain Inj*, 13:15-22, 1999.
- Bryant RA, Harvey AG. Postconcussive symptoms and posttraumatic stress disorder after mild traumatic brain injury. *J Nerv Ment Dis*, 187(5):302- 305, 1999.

### Endereço para correspondência:

Carlos Alberto Crespo de Souza  
 Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de  
 Porto Alegre  
 Rua Sarmento Leite, 245  
 CEP 90050-170 – Porto Alegre, RS

# É o Ronco Secundário a uma Miopatia Focal?

José Osmar Cardeal\*

Acary Souza Bulle Oliveira\*\*

Alberto Alain Gabbai\*\*\*

## RESUMO

Embora o ronco seja um distúrbio comum, sua fisiopatologia não é apropriadamente entendida. Ele poderia ser secundário ao comprometimento do controle neurológico-anatômico, ao comprometimento das vias aéreas superiores ou ambos. São apresentadas considerações segundo as quais o ronco pode estar relacionado às alterações musculares focais.

## UNITERMOS

Ronco, fisiopatologia, miopatia.

## INTRODUÇÃO

Conforme estudos epidemiológicos de Lugaresi *et al.*<sup>1</sup>, roncoadores habituais (indivíduos que roncam toda ou quase toda a noite de sono) representam 19% dos indivíduos em uma população não selecionada. Esses autores observaram que o ronco habitual é mais comum nos homens (25%) que nas mulheres (15%) e a frequência aumenta com a idade após os 35 anos, em ambos os sexos, e após os 65 anos diminui lentamente nos homens; aproximadamente 60% dos homens e 40% das mulheres são roncoadores habituais na faixa etária entre 41 e 65 anos. Resultados semelhantes foram observados por outros autores. Assim, Koskenvuo *et al.*<sup>2</sup> observaram que 30% dos indivíduos com idade entre 40 e 69 anos são roncoadores habituais, enquanto Gislason *et al.*<sup>3</sup> observaram 15,5% entre 30 e 69 anos de idade.

A obesidade aumenta a frequência do ronco e da síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS), conforme tem sido registrado nos estudos epidemiológicos. Ronco habitual foi observado em 2,8% das mulheres e 7% dos homens com índice de massa corpórea (IMC) abaixo de 27 kg/m<sup>2</sup> e, acima desses níveis, essa frequência sobe para 13,9% e 61%, respectivamente<sup>2</sup>. Em um grupo de 41 adolescentes com peso superior a 150% do ideal, o ronco ocorreu em todos<sup>4</sup>. Por outro lado, em 75% dos pacientes com SAOS foi observado IMC superior a 20% do ideal<sup>5</sup>.

O ronco é um pré-requisito para a síndrome de apnéia do sono, e estudos recentes enfatizam que essa síndrome tenha uma predisposição familiar<sup>6</sup>. Lugaresi *et al.*<sup>7</sup> sugerem que, havendo predisposição genética para o ronco e para a SAOS, essa predisposição poderia ser anatômica (estreitamento congênito das fauces, por exemplo), funcional (por exemplo, defeito de coordenação da atividade dos músculos dilatadores da faringe e do diafragma) ou constitucional (por exemplo, hábito pletórico, pescoço curto, obesidade). De modo geral, existem três hipóteses para atuação desses fatores genéticos nos distúrbios respiratórios do sono (DRS). A primeira considera que vias aéreas de menores dimensões ocorreriam em familiares de indivíduos com DRS e genes controladores do desenvolvimento craniofacial poderiam predispor a alterações maxilomandibulares e faciais. A segunda considera que genes controladores do desenvolvimento da quimiossensibilidade

\* Professor-adjunto da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\* Chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\* Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

determinariam disfunções ventilatórias. Uma terceira considera a possibilidade de interação genética envolvendo fatores ventilatórios e anormalidades anatômicas<sup>8,9,10,11</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA DO RONCO**

Alguns eventos relevantes são encontrados em revisão sobre os mecanismos fisiopatológicos do ronco, tais como: a capacidade funcional residual pulmonar e a complacência pulmonar são reduzidas durante o sono; o aumento da pressão intratorácica negativa poderia resultar em colapso das paredes da orofaringe; o ronco e a apnéia obstrutiva resultam de estreitamento ou completa oclusão da orofaringe aos efeitos do sono<sup>7</sup>. O estreitamento das vias aéreas superiores (VAS) tem sido motivo de algumas especulações. A deposição local de gordura tem sido considerada<sup>12</sup>, embora nem sempre o paciente obeso apresente comprometimento das VAS<sup>13</sup>. Defeitos nos mecanismos de controle respiratório<sup>14</sup> e da quimiossensibilidade<sup>15</sup> têm sido observados. Até o momento, não sabemos se são distúrbios funcionais primários ou determinados por outros fatores.

Uma condição anatômica freqüente, avaliada em pacientes com ronco habitual e em pacientes com ronco associado à apnéia, é a obstrução nasal, sendo sugerido que sua correção possa melhorar o ronco<sup>16</sup>, mas não há evidências de eficácia para tratar eventos respiratórios do sono.

A avaliação da morfologia craniofacial, com estudos cefalométricos diversificados, analisando estruturas ósseas e partes moles como a língua, o palato mole e a faringe, tem procurado encontrar parâmetros preditivos para o ronco e para a SAOS. Até o momento, não se sabe a relevância de anormalidades encontradas a partir desses estudos anatômicos. Por outro lado, há indícios de que anormalidades encontradas em estudos cefalométricos, particularmente em tecidos moles, ocorram mais provavelmente como conseqüência do ronco habitual e da SAOS do que de um evento primário<sup>17</sup>. Assim, em estudos recentes, a instabilidade das VAS e seu controle muscular parecem fatores mais relevantes na fisiopatologia dos DRS do que puros estreitamentos anatômicos<sup>18</sup>.

Durante o sono, uma leve redução do fluxo aéreo inspiratório está associada com o ronco e uma redução mais intensa, com apnéias e hipopnéias obstrutivas. Foi observado que essa redução do fluxo aéreo, avaliado por medidas pressóricas, associa-se com o colapso das vias aéreas em um *continuum* desde os assintomáticos, passando pelos roncadores habituais, até os apnéicos<sup>19</sup>.

Estudos mais recentes demonstram que essa redução do fluxo aéreo, em roncadores habituais e em apnéicos, não se restringe ao fluxo inspiratório, mas que o processo de obstrução das VAS é evento inspiratório e expiratório<sup>20</sup>. Redução do fluxo em roncadores habituais e em casos de apnéias obstrutivas foi igualmente observada, durante o sono, em estudos obtidos de imagens cineradiográficas, indicando ser evento cuja presença é obrigatória para a produção do ronco, o qual parece decorrer de vibrações do palato mole, paredes faríngeas, epiglote e língua<sup>21</sup>.

Tem-se procurado identificar o local ou os locais envolvidos na obstrução das vias aéreas superiores em pacientes com DRS. Um estudo feito com nasendoscopia em sono, obtida de 50 pacientes adultos com ronco, sem apnéias, mostrou que em 70% deles o ronco era produzido por *flutter* palatal isolado e em 20% havia *flutter* palatal associado com outros locais de produção do ruído. Em 10%, o ronco era produzido na região supraglótica, em 8%, na tonsilar e, em 2%, na base da língua<sup>22</sup>. Com o auxílio de 5 transdutores de pressão, Skatvedt<sup>23</sup> analisou pacientes com SAOS e observou que, dentre os 20 pacientes que apresentavam obstrução durante o sono, 7 tiveram obstrução em apenas um segmento, 9, em dois e 4, em 3 segmentos. Nesse mesmo estudo, o autor avaliou, ainda, 10 pacientes, 3 meses após tratamento cirúrgico por uvalopalatofaringoplastia (UPPP) e notou que apenas 4 ficaram livres de obstrução, enquanto 6 ainda apresentavam obstrução envolvendo os segmentos velofaríngeos.

Em outro estudo<sup>24</sup>, feito pela análise de imagens obtidas com ressonância magnética das vias aéreas superiores de 21 indivíduos normais, 21 roncadores com poucas apnéias e 26 com apnéias obstrutivas freqüentes, chegou-se aos seguintes resultados:

- 1) o segmento com área mínima foi significativamente menor nos apnéicos comparados com os normais e ocorreu na região retropalatal;
- 2) o estreitamento da via aérea nos apnéicos predominou nas dimensões laterais, sem alteração significativa na medida ântero-posterior;
- 3) a distância entre os ramos da mandíbula não foi diferente entre os grupos;
- 4) o estreitamento da parede lateral foi devido predominantemente à espessura da parede faríngea, não relacionado com deposição de gordura;
- 5) o tamanho do coxim adiposo, no segmento com mínima área nas VAS, não era maior nos apnéicos que nos normais.

Gleadhill *et al.*<sup>19</sup> verificaram que a composição histológica do músculo constritor médio da faringe

(MCMF) dos indivíduos não-roncadores é muito semelhante à dos músculos de membros, exceto por serem de menor diâmetro e por apresentarem menor proporção de fibras musculares IIB, com subsequente maior proporção de fibras I e IIa. Esses autores notaram que o MCMF de roncadores habituais apresenta anormalidade na composição de suas fibras musculares faríngeas quando comparado com indivíduos normais. Essa composição anormal caracteriza-se por hipertrofia e preponderância ainda maior de fibras IIa. Nesse estudo, não foram observadas alterações miopáticas ou neurogênicas. Para explicar os achados dessa pesquisa, os autores postularam dois mecanismos:

- 1) a redução constitucional dos neurônios motores alfa lentos induz uma transformação adaptativa das fibras IIB, com subsequente aumento em número e hipertrofia das fibras IIa;
- 2) os motoneurônios alteram seus padrões de descargas, modificando a distribuição do tipo de fibras do MCMF como uma adaptação para as características das VAS dos roncadores habituais.

Outro estudo histológico, feito por Woodson *et al.*<sup>25</sup>, com secções transversas do palato mole distal e da úvula de três grupos de indivíduos, com 4 em cada um deles, sendo um formado por roncadores habituais com índice de apnéia menor do que 20 apnéias/h, um grupo com mais de 50 apnéias/h e outro por não-roncadores, mostrou que tanto nos roncadores habituais como nos apnéicos havia hipertrofia de glândulas mucosas com dilatação de seus ductos e metaplasia escamosa, fibras musculares fendidas por infiltração de glândulas mucosas, atrofia focal de fibras musculares e extenso edema da lâmina própria com dilatação vascular. Essas alterações qualitativas ocorreram tanto nos roncadores habituais como nos com SAOS, embora com menor intensidade em alguns roncadores habituais. Nenhum dos achados associou-se a desenvolvimento de apnéia obstrutiva. Nesse estudo, achados adicionais foram obtidos com a microscopia eletrônica e eram caracterizados por freqüente degeneração focal de fibras e de axônios mielinizados. Segundo os autores, as anormalidades histológicas, semelhantes em roncadores habituais e apnéicos, são favoráveis a postulações anteriores de uma etiologia comum para o ronco habitual e para a SAOS, contrárias à idéia de apnéia decorrente de trauma vibratório faríngeo produzido pelo ronco. Adicionalmente, argumentaram que alterações em nervos periféricos, observadas na microscopia eletrônica, podem contribuir para a instabilidade das VAS e para o desenvolvimento da apnéia obstrutiva por comprometimento dos reflexos faríngeos.

Outra evidência de que as anormalidades musculares, incluindo lesões neurogênicas, podem estar relacionadas com o ronco e o desenvolvimento de apnéia obstrutiva do sono foi recentemente obtida por Friberg *et al.*<sup>26</sup> em estudos feitos a partir de biópsias de músculo palatofaríngeo (MP) em 21 roncadores habituais, em 10 com diferentes índices de apnéia obstrutiva do sono e comparado com grupo de 10 indivíduos-controle normais. Foram observadas fibras musculares hipertrofiadas ou atrofiadas nos pacientes roncadores e nos pacientes com SAOS, freqüentemente com alteração no padrão de distribuição das fibras (*type grouping*), sugerindo comprometimento neurogênico. As anormalidades correlacionaram-se de modo significativo com o grau de DRS. Tendo o músculo palatofaríngeo grande importância na faringe, a sua exposição a trauma freqüente, produzido por vibração de baixa freqüência decorrente do ronco, ocasionaria comprometimento do nervo periférico sob forma permanente e alteração de função.

Sériès *et al.*<sup>27</sup> estudaram características da fibra muscular e de seu metabolismo em dois diferentes músculos das vias aéreas superiores – músculo genioglosso (MG) e músculo da úvula (MU) – obtidos durante uvulopalatoplastia de pacientes roncadores e de pacientes com SAOS. Foi observado que o MU apresenta atividade enzimática glicolítica, glicogenolítica e anaeróbia significativamente maior nos pacientes com SAOS que nos roncadores. Havia uma maior proporção de fibras IIa (fibras Ia: fibras aeróbicas, com alto poder oxidativo, com função de contração lenta e de resistência; fibras IIB: fibras anaeróbicas, com alto poder glicolítico, com função de contração rápida e de força; fibras IIa: fibras intermediárias, com atividade oxidativa e glicolítica). Já a proporção de fibras aeróbicas era maior no MG que no MU, mas não se encontraram diferenças entre pacientes com SAOS e os apenas roncadores.

A teoria neurogênica para explicar o colapso das VAS em pacientes com ronco tem sido testada em alguns estudos funcionais. Friberg *et al.*<sup>28</sup>, usando uma técnica de perfusão por laser *doppler*, combinada com estimulação elétrica para investigar a regulação da aferência nervosa da microcirculação do palato mole, avaliaram pacientes com ronco e pacientes com SAOS, comparando-os com grupo-controle de indivíduos normais. Foi observado que a estimulação elétrica determina vasodilatação exagerada nos pacientes roncadores e nos com grau leve de apnéia obstrutiva quando comparados aos normais. Em contraste, a vasodilatação produzida pela estimulação elétrica foi significativamente reduzida nos pacientes com grau

intenso de apnéia obstrutiva comparados com os normais. Esses resultados foram interpretados como suporte para a hipótese de lesão progressiva da inervação aferente local nos pacientes roncadores habituais com ou sem apnéia. Uma explicação para o aumento da vasodilatação seria a presença de brotamento (*sprouting*) intraepitelial e/ou subepitelial, pois é sabido que *sprouting* é um achado bem conhecido de lesão de nervo aferente.

Um outro estudo recente, feito por Friberg *et al.*<sup>29</sup>, admitindo o ronco habitual preceder a SAOS e que a patência das VAS depende de mecanismo reflexo que atua na vigência de pressão intrafaríngea negativa, possivelmente mediada por receptores localizados na mucosa faríngea, ou seja, terminações nervosas aferentes, procuraram elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à essa progressão. Tais nervos contêm uma proteína específica do nervo, *pretein-gene product 9.5* (PGP 9.5), e, em alguns casos, substância P (SP) e *calcitonina gene-related* (CGRP). O material utilizado foi obtido por biópsias da mucosa do palato mole, de homens não-fumantes, 10 com SAOS, 11 não-roncadores-controle, e os principais resultados desse estudo imunoistoquímico foram:

- 1) 9 dentre 10 pacientes com SAOS e 4 dentre os 11 roncadores habituais apresentaram aumento do número de nervos PGP-, SP- e CGRP-imunorreativos;
- 2) aumento de densidade de terminações nervosas varicosas na papila e no epitélio do palato mole. Esses achados foram interpretados pelos autores por serem indicativos de lesão de nervos aferentes e por suportarem a hipótese de lesão neurogênica progressiva como um fator que contribui para o colapso das vias aéreas durante a SAO no sono.

## COMENTÁRIOS

Esses trabalhos são indicativos de que alterações morfológicas nos músculos das vias aéreas superiores têm uma relação íntima com a manutenção do ronco e com a SAOS.

O músculo esquelético adapta-se tanto em seus aspectos metabólicos como histoquímicos às características de força que ele deve produzir. Músculos que necessitam de atividade contínua (*endurance*) – exercícios de longa duração, com contração lenta – exibem uma maior proporção de fibras aeróbicas (tipo I) e maior densidade mitocondrial. Por outro lado, músculos adaptados para exercícios máximos e de menor

duração necessitam de fibras constituídas para produzir contrações rápidas, equipadas com atividade enzimática anaeróbica elevada (atividade glicolítica) para produção de força máxima.

Sabe-se que a atividade contrátil constantemente elevada modifica a distribuição das fibras musculares em um processo adaptativo para as diferentes necessidades funcionais. O treino de resistência (*endurance*) pode alterar a composição das fibras tipo II, com aumento das fibras IIa e diminuição subsequente das fibras IIb.

As diferenças histoquímicas do músculo da úvula entre pacientes com SAOS e os apenas roncadores podem ser interpretadas como consequência de um processo adaptativo desde que a atividade contrátil intermitente máxima seja relacionada com o quadro de SAOS. A atividade muscular contínua (*over use*) poderia lesar o botão nervoso terminal e o processo de reinervação pelo brotamento (*sprouting*) justificaria o encontro de vasodilatação exagerada nos pacientes roncadores e nos portadores de apnéia obstrutiva quando submetidos à estimulação elétrica.

Assim, os estudos sobre a fisiopatologia do ronco têm proporcionado relevantes conhecimentos, os quais poderão abrir novas perspectivas para a busca de melhores resultados em tratamentos de pacientes com ronco e daqueles com ronco e SAOS.

## SUMMARY

### Is the Snoring Related to Focal Myopathy?

The pathophysiologic events that cause snoring are poorly understood. Snoring may be secondary to changes in neurologic control, airway flow, or both. In this review we speculate that besides the previous mentioned factors, snoring may be caused by a focal myopathy.

## KEYWORDS

Snoring, pathophysiology, myopathy.

## Referências

1. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*, 3:221-224, 1980.
2. Koskenvuo M, Kaprio J, Partnen M *et al.* Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*, i:893-896, 1985.
3. Gislason T, Aberg H, Taube A. Snoring and systemic hypertension: an epidemiological study. *Acta Med Scand*, 222:415-421, 1987.
4. Mallory GB Jr, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr*, 115:892-7, 1989.
5. Walsh RE, Michaelson ED. Upper airway obstruction in obese patients with sleep disturbance and somnolence. *Ann Intern Med*, 76:185-192, 1972.

6. Pillar G & Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 151(3 Pt 1):688-91, 1995.
7. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P, Sforza E. Snoring: pathogenic, clinical, and therapeutic aspects. In: Kryger MH, Roth T & Dement WC (eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. W.B. Saunders Co., London, 1994, cap. 61, 621-629 pp.
8. Guilleminault C, Heldt G, Powell N, Riley R. Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families. *Lancet*, i:402-407, 1986.
9. Arkininstall WW, Nirmel K, Klissouras V, Milic-Emili J. Genetic differences in the ventilatory response to inhaled CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol*, 36:6-11, 1974.
10. Kawakami Y, Yoshikawa T, Shida A, Asanuma Y, Murao M. Control of breathing in young twins. *J Appl Physiol*, 52:537-542, 1982.
11. el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, Rosenberg C, Saliski W, Boucher MA, Redline S. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*, 98:554-9, 1990.
12. Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computer tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dendofacial Orthop*, 107:589-95, 1995.
13. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 107:1545-51, 1995.
14. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur Resp J*, 8:1161-78, 1995.
15. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest*, 103:1325-9, 1993.
16. Low WK. Can snoring relief after nasal septal surgery be predicted? *Clin Otolaryngol*, 19:142-4, 1994.
17. Zucconi M, Ferini Strambi L, Palazzi S, Orena C, Zonta S, Smirne S. Habitual snoring with and without obstructive sleep apnea: the importance of cephalometric variables. *Thorax*, 47:157-61, 1992 .
18. Boot H, van der Meche FG, Poublon RM, Bogaard JM, Gainai AZ, Schmitz PI. Upper airway patency and nocturnal desaturation in habitual snoring and obstructive sleep apnea: pathogenesis of sleep-related breathing disorders. *Eur Neurol*, 36:206-10, 1996.
19. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*, 143:1300-3, 1991 .
20. Stanescu D, Kostianev S, Sanna A, Liistro G, Veriter C. Expiratory flow limitation during sleep in heavy snorers and obstructive sleep apnea patients. *Eur Respir J*, 9:2116-21, 1996.
21. Liistro G, Stanescu DC, Veriter C, Rodenstein DO, Aubert Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea patients and in heavy snorers. *Sleep*, 14:517-25, 1991.
22. Quinn SJ, Daly N, Ellis PD. Observation of the mechanism of snoring using sleep asendoscopy. *Clin Otolaryngol*, 20:360-4, 1995.
23. Skatvedt O. Continuous pressure measurements during sleep to localize obstructions in the upper airways in heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 252:11-4, 1995.
24. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(5 Pt 1):1673-89, 1995.
25. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*, 101(12 Pt 1):1318-22, 1991.
26. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med*, 157:586-93, 1998.
27. Sériès FJ, Simoneau SA, St Pierre S, Marc I. Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med*, 153(6 Pt 1):1870-4, 1996.
28. Friberg D, Gazelius B, Lindblad LE, Nordlander B. Habitual snorers and sleep apnoics have abnormal vascular reactions of the soft palatal mucosa on afferent nerve stimulation. *Laryngoscope*, 108:431-6, 1998.
29. Friberg D, Gazelius B, Hökfelt T, Nordlander B. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers. *Regul Pept*, 71:29-36, 1997.

**Endereço para correspondência:**

José Osmar Cardeal  
 Rua Borges Lagoa, 873 – cj. 11  
 CEP 04038-031 – São Paulo, SP  
 E-mail: cardeal@sun-nepi.epm.br

# Fasciculação

Renata Parissi Buainain\*

Luciana Souza Moura\*\*

Acary Souza Bulle Oliveira\*\*\*

## RESUMO

Fasciculações são resultantes de descargas espontâneas de unidades motoras, mas o local de origem dessas descargas e seu mecanismo fisiológico permanecem incertos e controversos. Muitos autores têm defendido uma origem central para essas descargas anormais nas células do corno anterior. Entretanto, a maioria das evidências favorece a origem periférica no terminal intramuscular do nervo motor. As fasciculações são observadas em pacientes com doenças neurológicas e em pessoas saudáveis. A gabapentina tem sido considerada uma alternativa segura para o tratamento das fasciculações.

## UNITERMOS

Fasciculação, doença de neurônio motor.

## INTRODUÇÃO

Fasciculações são contrações visíveis, finas e rápidas, algumas vezes vermiculares, espontâneas e intermitentes das fibras musculares. Quando essas contrações são observadas durante a eletroneuromiografia (ENMG), elas passam a ser chamadas de potenciais de fasciculações e representam a contração de um grupo de fibras musculares, podendo ser toda a unidade motora ou apenas uma parte dela.

Quando a origem das fasciculações está em um músculo mais profundo, elas não podem ser vistas no exame clínico, mesmo após a percussão do músculo, sendo documentadas apenas na ENMG<sup>1</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

A fasciculação é um dos sinais neurológicos mais aterrorizantes para o médico, em geral, devido à sua íntima relação com a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Embora, geralmente, associada a doenças neurogênicas, ela pode estar presente, ocasionalmente, em qualquer pessoa e mesmo de forma generalizada e freqüente em determinadas pessoas sem qualquer processo patológico detectável. Há inúmeras situações clínicas nas quais a fasciculação torna-se uma importante queixa (Tabela 1).

A presença isolada de fasciculações na ausência de sinais outros neurológicos, como atrofia ou fraqueza, é denominada fasciculações benignas e não tem significado patológico sério. Certos indivíduos, entretanto, apresentam fasciculações generalizadas por anos, detectadas clinicamente, sem outros sinais neurológicos, sendo catalogados como portadores de síndrome de fasciculação benigna.

Mitsikostas *et al.*<sup>2</sup> estudaram potenciais de fasciculações em pessoas saudáveis com ENMG de músculos periféricos em pés e mãos. Foram registrados potenciais de fasciculação em 94 dos 122 pacientes normais estudados. As fasciculações foram mais freqüentes nos pés (extensor curto dos dedos e flexor curto do hálux) que no primeiro interósseo dorsal e mais freqüentes ainda no flexor curto do hálux que no extensor curto dos dedos,

\* Pós-graduanda em Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\* Mestre e Doutoranda em Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\* Chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

**TABELA 1**  
**Causas de fasciculações**

**Indivíduos normais**

Espontânea (ocasional)  
Após exercício (fadiga)  
Fasciculações benignas (persistentes)  
Tensão  
Ansiedade  
Café  
Cigarro

**Doença do neurônio motor inferior**

Esclerose lateral amiotrófica  
Neuropatia motora multifocal  
Radiculopatia  
Neuropatia periférica (adquirida, inflamatória)  
Atrofia muscular espinhal  
Plexopatia por radiação  
Siringomielia  
Creutzfeldt-Jakob

**Doenças metabólicas**

Tireotoxicose  
Tétano  
Após drogas anticolinesterásicas  
Após relaxantes musculares anestésicos

talvez por lesões repetitivas do nervo plantar medial. Homens apresentam mais fasciculações por minuto e por músculos que mulheres. A idade não teve correlação com os potenciais de fasciculação. As fasciculações também podem estar relacionadas ao peso, à estatura e ao nível de ansiedade.

Será que a fasciculação ocasional notada na maioria dos indivíduos normais é diferente da observada na síndrome de fasciculação benigna? Blexrud *et al.*<sup>3</sup>, em um estudo a longo prazo com 121 pacientes que apresentavam fasciculações benignas, com evolução de, no mínimo, dois anos, concluíram que a síndrome de fasciculação benigna parece ser uma entidade distinta, freqüentemente associada a câibras musculares, com dados históricos que sugerem origem multifatorial, apresentando exame neurológico e estudos eletrofisiológicos normais ou sem evidências de doença do neurônio motor. O paciente tem um prognóstico mais benigno.

A separação entre fasciculações benignas e malignas não deve ser muito usada, pois o importante é estudar a configuração do potencial (amplitude, morfologia e

fases) e a presença ou não de outras formas de atividade espontânea (fibrilação, onda aguda positiva). A distinção na ENMG entre as fasciculações benignas e malignas, baseada apenas na morfologia das fasciculações, é difícil. A maior diferença é que na ELA as fasciculações são irregulares com intervalos de 3,5 segundos e nas pessoas normais é de 0,8 segundo<sup>4</sup>.

As pessoas normais apresentam fasciculações, mas deve-se estar atento porque, em poucos casos de ELA, a primeira e única manifestação é a fasciculação<sup>5</sup>. Fleet *et al.*<sup>6</sup> relataram um caso com fasciculações e câibras em todo o corpo, que, após quatro anos, evoluiu com fraqueza, instalando-se como doença do neurônio motor.

## **FISIOPATOLOGIA**

As fasciculações são resultantes de descargas espontâneas de unidades motoras, mas o seu mecanismo fisiológico ainda permanece incerto, não se tendo ainda uma identificação das suas origens. Na ELA, há controvérsia se a sua origem é central, ou no primeiro ou no segundo neurônio, ou periférica, no terminal do nervo motor.

Russel *et al.*<sup>7</sup> mostraram que a neostigmina provocou fasciculação em pessoas normais e aumentou a freqüência delas em pacientes com atrofia muscular progressiva. Esse efeito da neostigmina não foi alterado pelo bloqueio do nervo periférico, mostrando que a porção proximal dos nervos motores não participa na formação das descargas nervosas.

Potenciais de fasciculações podem eventualmente persistir após o bloqueio distal do nervo. Esse dado sugere uma origem axonal para as fasciculações, ou em qualquer local do axônio, podendo até ser originada na medula espinhal (corno anterior)<sup>8</sup>.

Os estudos experimentais suportam o fato da origem distal das fasciculações, provavelmente dentro da arborização axonal distal<sup>9</sup>.

Masland e Wigton<sup>10</sup>, em experimentos com gatos, concluíram que: a neostigmina causa fasciculação pelo aumento da concentração de acetilcolina na junção neuromuscular; as fasciculações são causadas pelo efeito direto da acetilcolina nos terminais do nervo motor; as baixas doses de curare bloqueiam essa ação pré-sináptica da acetilcolina.

Forster e Alpers<sup>11</sup> administraram doses não-paralisantes de curare a pacientes com doença do neurônio motor e observaram que as fasciculações, tanto espontâneas quanto induzidas por neostigmina, foram abolidas.

Há mais ou menos 50 anos, muitos investigadores estudaram os efeitos da anestesia espinal e do bloqueio do nervo periférico sobre a intensidade das fasciculações nos pacientes com ELA e atrofia muscular progressiva. Concluíram que esses procedimentos não alteram a frequência das fasciculações.

Forsters *et al.*<sup>12</sup> fizeram experimento seccionando o nervo em dois pacientes e registraram a frequência das fasciculações pela ENMG. As fasciculações persistiram imediatamente depois da secção do nervo e desapareceram após uma ou duas semanas, quando se instalou a degeneração walleriana.

Mills, em 1995, postulou que a estimulação cortical pode gerar um potencial pós-sináptico, excitatório, síncrono, grande, que seria capaz de levar o motoneurônio a produzir potencial de fasciculação. Assim, seria possível um mecanismo neural central para modular as fasciculações<sup>13</sup>.

O método da colisão, pela ENMG, desenvolvido por Roth, permite determinar de qual região se originam as fasciculações (o sítio de origem). Coloca-se um eletrodo de estimulação proximal sobre o nervo motor. Se o impulso ortodrômico encontrar o impulso antidrômico desencadeado pela fasciculação (colisão), ambos os impulsos serão bloqueados e não será registrada a onda M. Nesse caso, as fasciculações originam-se distalmente. Se as fasciculações originarem-se proximalmente ou muito perto do sítio de estimulação elétrica, não ocorrerá colisão e a onda M será registrada normalmente<sup>13,14</sup>.

É possível que na doença do neurônio motor, o sítio de origem das fasciculações seja variável e possa mudar durante o curso progressivo da doença. Isso poderia explicar os resultados variáveis nas tentativas prévias de localizar o sítio de origem das fasciculações, tanto na clínica como nos estudos experimentais<sup>9</sup>.

Fica claro que a maioria das fasciculações tem origem distal no nervo motor, tanto em indivíduos normais quanto em pacientes com doença do neurônio motor. A maioria das fasciculações nasce no terminal do nervo motor e propaga-se para os outros terminais arborizantes, frequentemente produzindo impulso antidrômico no axônio principal<sup>15</sup>.

Se nós aceitarmos a hipótese de que as fasciculações originam-se dentro dos terminais nervosos motores intramusculares, qual seria o fator responsável por gerar a atividade elétrica anormal? A resposta parece ser mudanças nas propriedades condutoras dos canais iônicos (Ca, K) e flutuações nos gradientes iônicos ao longo das membranas do axônio motor, originando descargas espontâneas nos terminais nervosos<sup>9,13,16</sup>. Essas especulações merecem futuras investigações.

## TRATAMENTO

O tratamento das fasciculações é sintomático, baseado principalmente em drogas antiepilépticas, incluindo-se tradicionalmente a carbamazepina e a fenitoína, geralmente com controle parcial. Mais recentemente, a introdução da gabapentina tem permitido verificar melhores resultados na redução das fasciculações e das câibras. A interpretação do seu mecanismo de ação é especulativa. Assim como para as outras drogas antiepilépticas, o efeito estabilizador de membrana da gabapentina pode ser genericamente atribuído como responsável em diminuir a excitabilidade do nervo periférico. Entretanto, estudos experimentais têm mostrado que a gabapentina exerce um efeito modulador nos sítios dos receptores neuronais, inibindo a liberação de dopamina e norepinefrina e determinando um aumento nas concentrações gabaérgicas em vários locais do cérebro.

A dose utilizada é relativamente baixa (300 mg a 600 mg por dia) quando comparada com a utilizada em outras condições, tais como a epilepsia e a dor neuropática<sup>17,18</sup>.

## SUMMARY

### Fasciculation

Fasciculations result from spontaneous discharges of motor units, but the site of origin of these discharges, and their physiological mechanism, remain uncertain and controversial. Many authors have argued for a central origin of the abnormal discharges in the anterior horn cells. However, most of the evidence favors a very distal origin in the intramuscular motor nerve terminals. Fasciculations are observed in patients with neurogenic disorders and in healthy individuals. Gabapentin should be considered as a safe alternative treatment for fasciculations.

## KEYWORDS

Fasciculation, motor neuron disease.

## Referências

1. Howard RS, Murray NMF. Surface EMG in the recording of fasciculations. *Muscle & Nerve*, 15:1240-5, 1992.
2. Mitsikostas DD, Karandreas N *et al.* Fasciculation potentials in healthy people. *Muscle & Nerve*, 21(4):533-5, 1998.
3. Blexrud MD, Windebank AJ *et al.* Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol*, 34(4):622-5, 1993.
4. Denny-Brown D & Pennybacker JB. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscles. *Brain*, 61:311-334, 1938.
5. Eisen A, Stewart H. Not-so-benign fasciculation. *Ann Neurol*, 35(3):375-6, 1994.
6. Fleet WS, Watson RT. From benign fasciculations and cramps to motor neuron disease. *Neurology*, 36(7):997-8, 1986.
7. Russel CK, Odom G *et al.* Physiological and chemical studies of neuromuscular disorders. *Trans Am Neurol Assoc*, 64:120-124, 1938.
8. Wettstein A. The origin of fasciculations in motoneuron disease. *Ann Neurol*, 5:295, 1979.

9. Desai J, Swash M. Fasciculations: what do we know of their significance? *J Neurol Sci*, 152(suppl 1):S43-8, 1997.
10. Masland RL & Wigton RS. Nerve activity accompanying fasciculation produced by prostigmin. *J Neurophysiol*, 3:269-275, 1940.
11. Forster FM & Alpers BJ. Site of origin of fasciculations in voluntary muscle. *Arch Neurol Psychiatry*, 51:264-267, 1944.
12. Forster FM, Borkowski WJ *et al*. Effects of denervation on fasciculations in human muscle. Relation of fibrillations to fasciculations. *Arch Neurol Psychiatry*, 56:276-283, 1946.
13. Layzer RB. The origin of muscle fasciculations and cramps. *Muscle & Nerve*, 17:1243-9, 1946.
14. Roth G. The origin of fasciculations. *Ann Neurol*, 12:542-7, 1982.
15. Conradi S, Grimby L *et al*. Pathophysiology of fasciculations in ALS as studied by eletromyography of single motor units. *Muscle & Nerve*, 5:202-8, 1982.
16. Carvalho M, Swash M. Fasciculation potenciales: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle & Nerve*, 21(3):336-44, 1998.
17. Serrao M, Cardinali P *et al*. A case of myokimia-crimp syndrome successfully treated with gabapentin. *Acta Neurol Scand*, 98(6):458-60, 1998.
18. Romano JG. Reduction of fasciculations in patients with amyotrophic lateral sclerosis with the use of gabapentin. *Arch Neurol*, 53(8):716, 1996.

**Endereço para correspondência:**

Renata Parissi Buainain  
Universidade Federal de São Paulo  
Disciplina de Neurologia  
Setor de Doenças Neuromusculares  
Rua Pedro de Toledo, 377  
CEP 04039-031 – São Paulo, SP  
E-mail: andrerosas@uol.com.br

## Actinomicose do Sistema Nervoso Central

Maramélia Alves de Araújo Silva\*

Pedro Alessandro Leite Oliveira\*\*

Henrique Ballalai Ferraz\*\*\*

João Norberto Stávale\*\*\*\*

José Osmar Cardeal\*\*\*\*\*

Alberto Alain Gabbai\*\*\*\*\*

### RESUMO

A actinomicose do sistema nervoso central é uma condição pouco freqüente, de evolução crônica, geralmente associada a infecções cervicofaciais e manifesta-se principalmente como abscesso cerebral, sendo o diagnóstico, muitas vezes, protelado pela sua baixa prevalência. Relatamos o caso de um paciente imunocompetente, sem foco infeccioso prévio conhecido, evolução subaguda, com esse diagnóstico feito ao exame anatomopatológico e tratado com sucesso pelo uso de penicilina.

### UNITERMOS

Actinomicose, abscesso cerebral, sistema nervoso central.

### INTRODUÇÃO

A actinomicose é uma infecção supurativa que compromete principalmente estruturas cervicofaciais, porém, podendo também afetar o abdome, os pulmões, os ossos e o sistema nervoso central (SNC). O seu diagnóstico é difícil pela baixa prevalência e curso crônico da patologia, mimetizando outras entidades, como abscessos de etiologia polimicrobiana, tuberculose pulmonar ou intestinal. Apesar de permanecer ainda com essa denominação, não é uma micose; é causada por uma bactéria, anteriormente considerada como fungo, pela sua morfologia semelhante a micélios. Apresentamos um caso com diagnóstico de processo expansivo senso lato, sem antecedentes que sugerissem actinomicose, cujos diagnósticos diferenciais eram abscesso e tumor cerebral, sendo identificada a etiologia por biópsia estereotáxica.

### RELATO DO CASO

G.A.L., 21 anos, do sexo masculino, branco, solteiro, natural e procedente de São Paulo (SP), estudante universitário, foi atendido no Pronto-Socorro de Neurologia do Hospital São Paulo por cefaléia e sonolência há três semanas. História de cefaléia holocraniana com início há três semanas, em peso, diária, progressiva, que piorou dias antes da admissão, associada à sonolência gradual há três dias, motivo da vinda ao pronto-socorro. Ocorrera pico febril isolado há dois dias da internação, além de perda de peso não quantificada em um mês. Negava alcoolismo, hemotransfusão, epidemiologia para SIDA, Chagas e tuberculose ou outras doenças prévias. Tabagista de meio maço/dia há cinco anos.

Ao exame clínico, mostrava-se em regular estado, prostrado no leito, emagrecido, sem alterações cardiopulmonares ou abdominais, sem adenomegalias, sem lesões de pele ou de mucosas. PA 120 mmHg x 70 mmHg, FC 84 bpm, FR 20 pm, T 36,8°C. Ao exame neurológico, mostrava-se sonolento, atendia a comandos verbais vigorosos, orientado, embora com respostas alentecidas. Estava desatento, com linguagem normal e com

\* Médica-residente da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\* Médico Residente da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\* Doutor em Neurologia, Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\*\* Professor-adjunto do Departamento de Patologia Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\*\*\* Professor-adjunto da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

\*\*\*\*\* Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

hemiparesia incompleta proporcionada à esquerda (força grau IV). Os reflexos profundos estavam normais e o reflexo cutâneo-plantar era flexor bilateralmente. A semiologia dos nervos cranianos foi normal, fundo de olho sem papiledema, sem movimentos anormais e sinais meníngeos ausentes. A pesquisa da coordenação motora, sensibilidade, marcha e equilíbrio ficaram prejudicadas pela excessiva sonolência do paciente. Os exames complementares sanguíneos (hemograma, eletrólitos, exames para avaliar as funções renal e hepática, VHS) foram normais. Radiografia de tórax, ecocardiograma transtorácico e transesofágico normais. A sorologia anti-HIV foi negativa. A tomografia de crânio (TC), feita na admissão, revelou lesão expansiva arredondada hipoatenuante, com contornos definidos, discretamente hiperatenuantes em relação ao parênquima cerebral, em região talâmica direita, que realçava em sua periferia, com captação anelar à injeção de contraste endovenoso (Figura 1). A ressonância magnética (RM) do encéfalo confirmou existir apenas uma lesão, talâmica direita, com contornos bocelados definidos, com hipossinal em T1 e hipersinal nas seqüências T2 e Flair, edema perilesional e intenso efeito de massa sobre o III ventrículo e parênquima adjacente (Figura 2).

O paciente foi submetido à biópsia estereotáxica da lesão, e o material aspirado era de aspecto purulento. Nessa ocasião, foi iniciada a terapia antimicrobiana empírica para abscesso cerebral bacteriano com ceftriaxona, 4 g/dia, e metronidazol, 1,5 g/dia.

O exame anatomopatológico, pela coloração de hematoxilina-eosina (HE), revelou a presença de grande número de neutrófilos, íntegros ou degenerados, e colônias de bactérias que se coram positivas pela coloração de Gram, tendo na periferia filamentos Gram-negativos (Figuras 4 e 5). Após esses resultados histopatológicos, o esquema terapêutico foi trocado para penicilina cristalina em doses altas (24 milhões UI/dia) e mantido por 28 dias, quando, então, recebeu alta hospitalar e tratamento domiciliar com penicilina V 2 g/dia, via oral, por quatro meses. Os controles neurorradiológicos mostraram diminuição progressiva da lesão talâmica, e a TC de crânio foi normal ao término do tratamento (Figura 3).

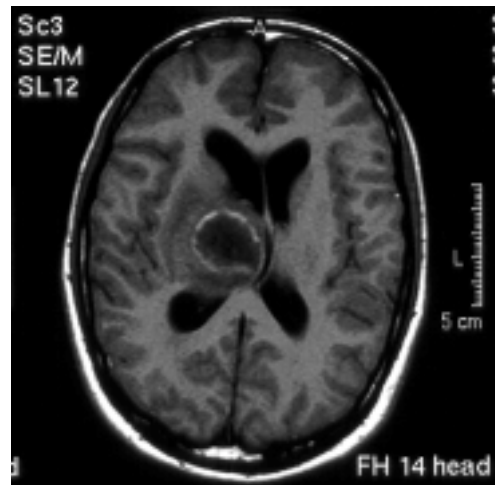
## DISCUSSÃO

O manejo clínico de pacientes com abscesso cerebral vem sofrendo mudanças nas duas últimas décadas, particularmente devido à pandemia HIV/Aids, promovendo aumento da prevalência de diferentes infecções



**FIGURA 1**

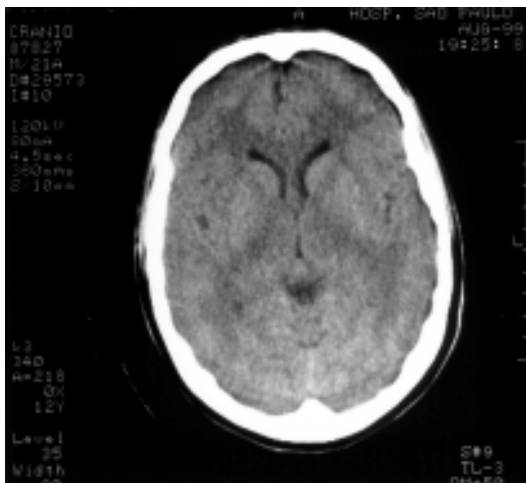
Imagem de tomografia do crânio com lesão talâmica à direita, que realça a injeção do contraste endovenoso, exercendo efeito expansivo sobre o sistema ventricular e com área de edema circunjacente.



**FIGURA 2**

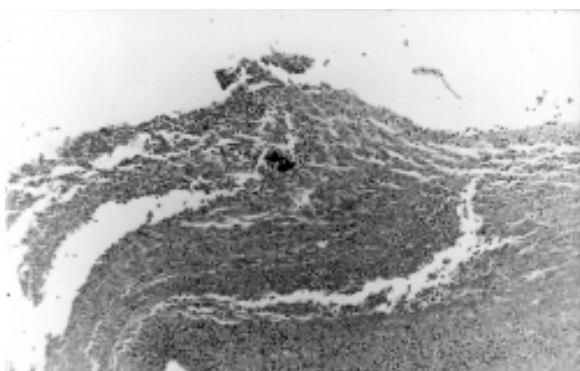
Imagem de ressonância magnética do encéfalo, em T1 após gadolínio, demonstra envolvimento completo do tálamo, efeito expansivo adjacente e impregnação da lesão de aspecto anelar ao contraste paramagnético.

oportunísticas do SNC, tais como encefalite por toxoplasma, leucoencefalopatia multifocal progressiva, neurotuberculose e neurocriptococose. As técnicas laboratoriais de microbiologia e de biologia molecular têm proporcionado um índice de definição cada vez maior e também o isolamento dos patógenos responsáveis pelas doenças. Os avanços neurocirúrgicos para os procedimentos estereotáxicos trouxeram mais subsídios para o diagnóstico histopatológico de modo menos invasivo e mais acurado. Assim, o diagnóstico



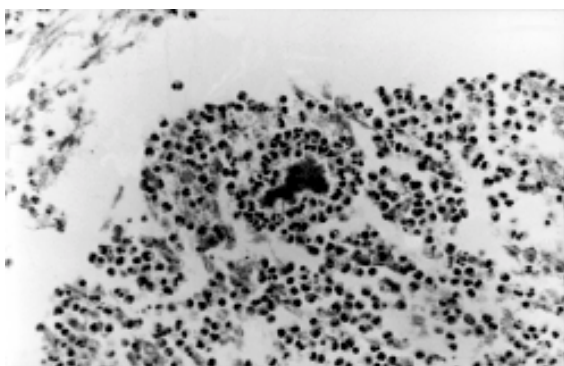
**FIGURA 3**

Controle tomográfico, pós-tratamento (quatro meses), mostra resolução completa do abscesso.



**FIGURA 4**

Fotomicrografia mostrando colônias de *Actinomyces* em meio à grande quantidade de fibrina e de polimorfonucleares. H.E., 40 x.



**FIGURA 5**

Fotomicrografia mostrando colônia de *Actinomyces* em meio a polimorfonucleares e caracterizada por massas arredondadas de bactérias filamentosas. H.E., 160 x.

dos diferentes agentes em abscessos cerebrais tem sido mais precoce.

Nesse caso relatado, foi investigada inicialmente a possibilidade de imunodeficiência, o ponto de partida crucial para o raciocínio clínico diante dos pacientes com lesão cerebral única ou múltipla, considerando as atipias do caso para indicação de estereotaxia. O quadro clínico associado aos achados neurorradiológicos era sugestivo de abscesso cerebral, porém, sem fatores predisponentes e com localização pouco comum para tal diagnóstico – talâmica (cerca de 1% a 3% dos abscessos nas grandes séries)<sup>1,2</sup>. Após o diagnóstico anatomopatológico, o paciente foi investigado quanto ao foco primário para actinomicose, com resultados negativos para focos dentários, otite ou afecção pulmonar. Adicionalmente, o paciente não tinha história de extrações ou lesões dentárias, nenhum antecedente prévio da doença, o que é incomum, pois o índice de casos com foco primário detectável, nas grandes séries publicadas, é de, aproximadamente, 60%<sup>3</sup>.

A actinomicose é uma infecção supurativa crônica causada pela bactéria Gram-positiva do gênero *Actinomyces*, sendo a espécie *Actinomyces israelii* a mais comumente isolada. É uma bactéria anaeróbia que se ordena em forma de filamentos semelhantes a micélios, daí sua classificação inicial como fungo, modificada após a análise de estrutura celular e sensibilidade aos antimicrobianos<sup>3,4,5</sup>. É encontrada na flora normal da cavidade oral e orofaringe, sendo causa incomum de doença – séries descritas nos países nórdicos e na Alemanha mostram incidência que variam de 1 a 100/300 mil casos por ano<sup>3,5</sup>. Má higiene oral ou extrações dentárias recentes, traumas cranianos, cirurgias bucomaxilofaciais, uso de dispositivo intra-uterino, otites e sinusites crônicas, além de estados de imunodeficiência<sup>3,6</sup> estão entre os fatores predisponentes para o seu desenvolvimento.

A actinomicose mais comum é a cervicofacial (43% a 65% dos casos), bem conhecida por formar abscessos mandibulares com drenagem espontânea<sup>3,7</sup>. Em seguida, predominam a modalidade abdominal (22% a 32%), com implantes peritoneais e ou pélvicos das colônias, e a torácica (15% a 62%)<sup>3</sup>.

As infecções do SNC são raras (até 4% dos casos); ocorrem por disseminação hematogênica ou a partir de focos primários adjacentes, geralmente nas formas cervicofaciais e comportam-se, na sua maioria, como abscessos cerebrais, de aspecto neurorradiológico arredondado, com cápsula espessa, às vezes nodular, e realce anelar ao contraste endovenoso<sup>8</sup>. As formas medulares são descritas por disseminação das apresentações torácicas, abdominais retroperitoneais e

osteomielíticas. As meningites crônicas têm curso indolente e são de difícil diagnóstico. Se não houver antecedente de actinomicose ou de abscessos mandibulares prévios com drenagem espontânea, bem típicos da forma cervicofacial, o diagnóstico presuntivo apenas pela apresentação clínico-radiológica é muito difícil, somente feito por biópsia, com anatomopatológico e culturas. Os diagnósticos diferenciais principais, em relação à apresentação neurológica e aos achados de imagem, são com tumores e abscessos cerebrais senso lato; em relação aos achados histopatológicos, merece grande atenção a nocardiose, causada pela bactéria *Nocardia* sp, que é morfológicamente semelhante ao *Actinomyces*.

O tratamento baseia-se no uso de antimicrobiano endovenoso por período prolongado e drenagem cirúrgica adequada das lesões. Embora o *Actinomyces* seja sensível a vários antibióticos *in vitro* (cloranfenicol, cefalosporinas, eritromicina, clindamicina, tetraciclina), o regime preferido é feito com penicilina cristalina, em doses altas (20-24 milhões UI/dia), por 6 a 8 semanas, seguida de penicilina, por via oral, com controle tomográfico seriado<sup>3,5,9,10,11</sup>. O tempo total de antibioticoterapia não está bem estabelecido na literatura. A maioria dos trabalhos sugere que o tratamento prolongado por cerca de seis meses proporciona baixa taxa de recorrência da infecção.

O manejo cirúrgico dos casos é controverso. As recidivas são mais comuns com o tratamento antimicrobiano exclusivo, sem aspiração ou drenagem cirúrgica. Casos descritos com biópsia e aspiração aberta, com retirada da cápsula do abscesso, se tecnicamente possível, encurtam o tempo de tratamento, têm melhor prognóstico e diminuem as recidivas, porém têm morbidade mais elevada que os casos não manipulados<sup>3,10</sup>. Os fatores que pioram o prognóstico incluem: diagnóstico protelado por mais de dois meses, ausência de drenagem cirúrgica e casos não tratados com antibiótico<sup>3</sup>.

## SUMMARY

### Central Nervous System Actinomycosis

The authors describe an HIV negative patient with a subacute onset of headache and sleepiness with abnormal cerebral imaging investigation. The

cranial CT scan revealed a ring-enhancing lesion at the right thalamus and the MRI of the brain confirmed the presence of an isolated thalamic lesion. A stereotactic-guided brain biopsy brought up the histological diagnosis of cerebral actinomycosis, successfully treated with high doses of intravenous penicillin.

## KEYWORDS

Actinomycosis, brain abscess, central nervous system.

## Referências

1. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess: state of the art clinical article. *Clin Infect Diseases*, 25:763-779, 1997.
2. Yang SZ, Zhao CS. Review of 140 patients with brain abscess. *Surg Neurol*, 39:290-296, 1993.
3. Smego RA. Actinomycosis of the central nervous system. *Rev Infect Dis*, 9(5):855-865, 1987.
4. Ferraz AC, Melo CVM, Pereira ELR, Stávale JN *et al*. Actinomicose do sistema nervoso central: uma rara complicação da actinomicose cervicofacial. *Arq Neuropsiq*, 51(3):358-362, 1993.
5. Bullock WE. Actinomycosis. In: Cecil Textbook of Medicine, 20<sup>th</sup> ed., Saunders, 1997.
6. Perlow JH, Wigton T, Yordan EL, Graham J, Wool N, Wilbanks GD. Disseminated pelvic actinomycosis presenting as metastatic carcinoma: association with progestasert intrauterine device. *Rev Infect Dis*, 13:1115-1119, 1991.
7. Weese W, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year-old period. *Arch Intern Med*, 135:1562-1568, 1975.
8. Tsubouchi MH, Arruda WO, Pedrozo AA, Meneses MS, Ramina R, Bleggi Torres LF. Abscesso actinomicótico de cerebelo. Relato de caso. *Arq Neuropsiq*, 53(3A):498-502, 1995.
9. Winking M, Deinsberger W, Schindler C, Joedicke A, Boeker DK. Cerebral manifestation of an actinomycosis infection. A case report. *J Neurosurg Sci*, 40:145-148, 1996.
10. Lerner PI. The lumpy jaw. Cervicofacial actinomycosis. *Infect Dis Clin North Am*, 2: 939-954, 1988.
11. Dailey AT, LeRoux PD, Grady MS. Resolution of an actinomycotic abscess with neurological treatment: case report. *Neurosurgery*, 32:134-136, 1993.

## Endereço para correspondência:

Maramélia Alves de Araújo Silva  
Av. 11 de Junho, 685, ap. 18  
CEP 04041-052 – São Paulo, SP  
E-mail: maramelia@uol.com.br

- **VIII Simpósio Brasileiro de Sono e II Congresso Paulista de Sono**

*24 e 25 de novembro de 2000*

*Departamento de Neurologia da Associação Paulista de Medicina*

*Associação Paulista de Medicina*

*Av. Brig. Luís Antonio, 278 – São Paulo, SP*

*Setor de Eventos Científicos*

*Tel.: (0XX11) 3188-4249 ao 4253*

*Fax: (0XX11) 3188-4255*

*Home-page: [www.apm.org.br](http://www.apm.org.br)*

*E-mail: [eventos@apm.org.br](mailto:eventos@apm.org.br)*

- **III Congresso Paulista de Neurologia**

*3 a 5 de maio de 2001*

*São José do Rio Preto, SP*

*Departamento de Neurologia da Associação Paulista de Medicina*

*Associação Paulista de Medicina*

*Av. Brig. Luís Antonio, 278 – São Paulo, SP*

*Setor de Eventos Científicos*

*Tel.: (0XX11) 3188-4249 ao 4253*

*Fax: (0XX11) 3188-4255*

*Home-page: [www.apm.org.br](http://www.apm.org.br)*

*E-mail: [eventos@apm.org.br](mailto:eventos@apm.org.br)*