

Revista

Neurociências

VOLUME 9

NÚMERO 1

2001



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

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

A **Revista Neurociências** é voltada à Neurologia e às ciências afins. Publica artigos de interesse científico e tecnológico, feitos por profissionais dessas áreas, 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 editores 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(es) 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 sequencialmente: 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 cinco 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 uma. **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 separadamente as respectivas legendas. Ilustrações repro-

duzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. 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, publicadora, ano, páginas inicial e final.

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

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

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

Endereçar os trabalhos a:

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

Editorial	4
Artigos	
Espasmo Hemifacial	5
<i>Vanderci Borges</i>	
<i>Henrique Ballalai Ferraz</i>	
Cefaléia e Terapia de Reposição Hormonal	9
<i>Carla Schultze</i>	
<i>Renata Maria Lima de Carvalho</i>	
<i>Deusvenir de Souza Carvalho</i>	
Intervenção Precoce na Criança com Baixa Visão	16
<i>Heloisa G. R. Gardon Gagliardo</i>	
<i>Maria Inês R. S. Nobre</i>	
Metástases Cerebrais	20
<i>Adrialdo José Santos</i>	
<i>Clélia Maria Ribeiro Franco</i>	
<i>Lia Raquel Rodrigues Borges</i>	
<i>Suzana Maria Fleury Malheiros</i>	
<i>Alberto Alain Gabbai</i>	
Neuroesquistossomose	27
<i>Sandro Luiz de Andrade Matas</i>	
Recomendações nos Casos de Aneurisma Cerebral Não Roto	32
<i>Marcia Maiumi Fukujima</i>	
<i>Alberto Alain Gabbai</i>	
Relatos de casos	
Neuro-Behçet: Relato de Dois Casos	36
<i>Leopoldo Antônio Pires</i>	
<i>Marcelo Maroco Cruzeiro</i>	
<i>Moisés Pereira Pinto</i>	
<i>André Carvalho Felício</i>	
Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico Secundário à Ruptura de Aneurisma Micótico em Paciente com Endocardite Bacteriana por <i>Streptococcus</i> Gama-Hemolítico	40
<i>Gisele Sampaio Silva</i>	
<i>Rodrigo Meirelles Massaud</i>	
<i>Pedro Araújo Sampaio</i>	
<i>Marcelo Opperman</i>	
<i>Ayrton Roberto Massaro</i>	
<i>Henrique Ballalai Ferraz</i>	
<i>Alberto Alain Gabbai</i>	

Mioclonias comprometendo a hemiface, no território do nervo facial – o espasmo hemifacial – são revistas em seus aspectos clínicos e terapêuticos no artigo “Espasmo Hemifacial”, dos autores Borges e Ferraz. Outro tema interessante é desenvolvido por Schultze *et al.*, e trata da relação entre terapia de reposição hormonal e cefaléias.

Crianças com baixa visão necessitam de diagnóstico precoce e pronta intervenção para proporcionar-lhes o melhor desenvolvimento possível, como pode ser notado em “Intervenção Precoce na Criança com Baixa Visão”, de Gagliardo e Nobre.

Freqüentemente nos deparamos com dificuldades sobre o diagnóstico e o tratamento das metástases cerebrais. Santos *et al.* nos fornecem valiosa contribuição para a solução dessas dúvidas no artigo “Metástases Cerebrais”. Outra dificuldade, particularmente sobre conduta, refere-se aos aneurismas cerebrais não rotos, abordados por Fukujima e Gabbai no tema “Recomendações nos Casos de Aneurisma Cerebral Não Roto”. Neuroesquistossomose e a doença de Behçet são outros temas revistos nesta ocasião.

O caso com correlação anatomoclínica deste fascículo trata de um aneurisma micótico por estreptococo gama-hemolítico, que produziu acidente vascular cerebral hemorrágico. Nesse caso, a investigação sobre o sítio de entrada do germe verificou tratar-se, possivelmente, de um pólipó intestinal diagnosticado por colonoscopia.

José Osmar Cardeal
Editor

Espasmo Hemifacial

Vanderci Borges¹

Henrique Ballalai Ferraz²

RESUMO

O espasmo hemifacial é uma mioclonia segmentar da face, que acomete os músculos inervados pelo nervo facial ipsilateral, de modo unilateral. Costuma ocorrer em adultos e é mais freqüente em mulheres. Pode estar associado a uma compressão vascular do nervo facial em sua emergência, no tronco cerebral. O tratamento de primeira escolha faz-se com injeções de toxina botulínica A, com bons resultados.

Unitermos: Espasmo hemifacial, compressão vascular, toxina botulínica.

Introdução

O espasmo hemifacial é uma mioclonia segmentar da face, que acomete os músculos inervados pelo sétimo par craniano ipsilateral.

Antes do século XVIII, utilizava-se o termo tique para todos os movimentos anormais. Para dor, denominava-se tique doloroso.

Em 1988, Gowers (*apud* Ehni e Woltman¹, 1945) fez a primeira descrição de espasmo hemifacial e diferenciou o tique do espasmo. Ele observou que o espasmo era usualmente clônico e que os músculos orbiculares dos olhos e também os estapédios eram os mais freqüentemente acometidos. É encontrado somente em adultos, sendo mais freqüente em mulheres, e apresenta causa orgânica.

O termo espasmo hemifacial foi escolhido por Ehni e Woltman¹, em 1945. Esses autores fizeram a

primeira grande revisão da literatura sobre o tema, avaliando 106 casos.

Manifestações clínicas

A média de idade varia de 45 a 53 anos¹⁻³. Geralmente se inicia nos músculos orbiculares dos olhos e depois se difunde àqueles da face e ao orbicular dos lábios. Na maioria dos casos, é unilateral e as contrações costumam ser síncronas, mas casos de acometimento bilateral ocasionalmente são encontrados e com contrações assíncronas⁴. O espasmo hemifacial é de ocorrência espontânea, mas pode ser exacerbado ou desencadeado por contrações voluntárias da face, estresse, fadiga e ansiedade^{1,5}. Os movimentos, em geral, persistem durante o sono.

Ainda podem ocorrer, associados ao espasmo clônico, espasmos tônicos prolongados ao se

¹ Doutora em Neurologia. Médica do Setor de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Doutor em Neurologia. Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

fecharem os olhos, estender a testa ou retraindo o ângulo da boca. Com o decorrer do tempo, pode-se observar fraqueza facial⁵.

Outros nervos cranianos, como o acústico, podem também estar envolvidos. Nesses casos, são observadas anormalidades no reflexo acústico do ouvido médio⁶ e diminuição da acuidade auditiva do mesmo lado do espasmo¹.

A associação com neuralgia do trigêmeo pode ocorrer, sendo denominada por Cushing de tique doloroso convulsivo.

A maior prevalência de hipertensão arterial associada ao espasmo hemifacial tem sido descrita e discute-se a hipótese de a hipertensão arterial ser um possível fator de risco para o aparecimento do espasmo⁷.

Alguns casos familiares têm sido relatados, mas esta não é a regra⁸⁻¹⁰.

Etiologia

O espasmo hemifacial idiopático é causado pela compressão do nervo facial, por estruturas vasculares, e foi descrito pela primeira vez por Campbell e Keedy¹¹.

Tumores cerebrais também podem estar associados ao espasmo hemifacial, como epidermomas, meningiomas do ângulo ponto cerebelar¹² e gliomas pontinos¹³. Uma causa rara é aneurisma no sistema vertebrobasilar¹⁴.

As artérias vertebrobasilares dolicoectásicas podem ser encontradas, mas não é certo que esta condição seja suficiente para causar os espasmos¹⁵.

Raramente lesões nos ramos periféricos do sétimo nervo costumam ser suficientes para provocar espasmos¹⁶, entretanto alguns casos são constatados¹⁷.

Tortuosidade vascular no ângulo ponto cerebelar ipsilateral foi encontrada nos exames de neuroimagem do estudo de Oliveira *et al.*⁷.

Especula-se que no espasmo hemifacial ocorra uma irritação no nervo facial por uma excitação ectópica e gera um potencial de ação local espontâneo, com transmissão “efáptica”, funcionando como se fosse uma falsa sinapse. A atividade ectópica poderia ser desencadeada por irritação mecânica, por alterações na concentração regional de eletrólitos ou pelo fluxo de corrente extracelular durante a passagem de impulsos nervosos nas fibras adjacentes¹⁸. No segmento em que há compressão, ocorreria um retardo na condução devido à desmielinização focal segmentar¹⁹.

Estimulando-se os ramos zigomático e mandibular do nervo facial, pode ser observada uma transmissão “efáptica”. Isso pode ser percebido devido à ocorrência de uma resposta retardada nos orbiculares inferiores dos olhos e mentuais. Nesse mesmo sentido, pode ser observada a presença de resposta sincinética na musculatura mental quando se pesquisa o reflexo do piscamento. Nesse teste, estimula-se o ramo supra-orbital e registra-se a resposta ipsilateral no músculo orbicular dos olhos e na musculatura do mento. Após a cirurgia de decompressão vascular no nervo, essas anormalidades eletrofisiológicas desaparecem²⁰.

Outras evidências sugerem que o nervo facial é hiperexcitável. Por essa hipótese, somente a transmissão “efáptica” e a excitação ectópica não seriam as únicas responsáveis. Foi encontrada uma hiperatividade do primeiro componente do reflexo do piscamento (R1), no lado afetado, que é de origem pontina^{21,22}. De acordo com essa hipótese, o espasmo hemifacial é decorrente de uma descarga síncrona do motoneurônio do núcleo do nervo facial. A lesão nervosa provoca perda de sinapses no soma da célula e nos dendritos e está associada a alterações da excitabilidade do neurônio.

As duas teorias podem ser combinadas, sugerindo que uma lesão do nervo facial causaria excitação ectópica e transmissão “efáptica”, resultando em atividade nervosa ortodrômica e antidrômica, e que haveria uma desafereciação produzindo uma reorganização da máquina neuronal dentro do nervo facial⁵.

Diagnóstico diferencial

O espasmo hemifacial deve ser diferenciado de algumas entidades que causam movimentos involuntários faciais.

Os espasmos pós-paralisia facial são contrações fixas dos músculos faciais, devido a uma inervação aberrante do sétimo nervo após paralisia.

A miocímia facial caracteriza-se por movimentos ondulantes dos músculos faciais.

A contratura facial, parética e espástica caracteriza-se por paresia e contração contínua no lado envolvido, diferindo do espasmo hemifacial em que os músculos se relaxam entre as contrações, e geralmente está relacionada com doenças do tronco cerebral.

O blefarospasmo é uma forma focal de distonia e caracteriza-se por contrações mantidas dos músculos orbiculares dos olhos, bilateralmente, que melhoram durante o sono.

Outra condição é a síndrome de Meige. Ela consiste em uma associação de blefarospasmo com movimentos discinéticos da região inferior da face. Os movimentos involuntários costumam ser assíncronos entre a porção superior e a inferior.

Os tiques também devem ser diferenciados dos espasmos. Os tiques diferem do espasmo hemifacial por poder ser reproduzidos e suprimidos voluntariamente, também podendo manifestar-se nos músculos não inervados pelo nervo facial.

A discinesia tardia ocorre após o uso de drogas que bloqueiam a transmissão dopaminérgica, e seus movimentos podem ser coréicos e distônicos, tendendo a manifestar-se em ambos os lados da face, de modo assíncrono e irregular.

Tratamento

Os medicamentos utilizados, por via oral, para o tratamento do espasmo hemifacial não têm mostrado muita eficácia. A carbamazepina foi utilizada inicialmente por Alexander e Moses²³, em 46 pacientes, e observou-se melhora dos sintomas em 35% deles. Com a utilização da gabapentina, pôde ser obtida uma resposta favorável em poucos casos²⁴. Outras medicações, como o baclofeno e o clonazepam, não mostraram benefício significativo.

Existem vários procedimentos cirúrgicos extracranianos, como injeções de álcool ou de cloreto de procaína no nervo facial e rizotomias que resultam em benefícios transitórios¹. Isso também se verifica com outros procedimentos, como a miotomia dos músculos orbiculares dos olhos, corrugadores, superciliares, próceros, que podem ter alguma eficácia no controle dos movimentos oculares, mas podem ser seguidos de fraqueza muscular²⁵.

As técnicas de anastomose do ramo distal do nervo facial, com a porção central do nervo acessório espinhal, também têm mostrado pouco benefício^{1,25}.

A cirurgia intracraniana tem sido utilizada há mais de 30 anos, pela descompressão microvascular do nervo facial²⁶⁻²⁸, com melhora que variou de 81% a 89% e recorrência de 6% a 10%²⁷⁻²⁹. As complicações mais frequentes são disfunção permanente ou temporária do nervo facial ou auditivo. Fraqueza facial é descrita em 3%³⁰ e diminuição da audição variou de 1% a 15%²⁷⁻²⁹.

A toxina botulínica é a primeira escolha para o tratamento do espasmo hemifacial. A injeção da toxina é realizada no tecido subcutâneo em 3 a 5 pontos ao redor da musculatura do orbicular dos olhos. Também são injetados em 2 ou 3 pontos nos músculos orbi-

culares dos lábios e em 1 ponto no mento. A dose média utilizada varia de 30 a 35 UI do Botox[®] ou 100 a 120 UI do Dysport[®]. Diversos estudos mostram que a melhora dos sintomas varia de 82% a 100%^{2,31-33}. Os efeitos colaterais mais frequentes são fraqueza palpebral, ptose e fraqueza da musculatura peribucal. Outros efeitos colaterais menos frequentes são lacrimejamento, secura ocular e diplopia.

O efeito benéfico dura cerca de 3 a 4 meses. As injeções repetidas são bem toleradas e não se observa perda do efeito durante anos de tratamento.

SUMMARY

Hemifacial spasm

Hemifacial spasm is a segmental myoclonus of the face muscles innervated by the ipsilateral facial nerve. Women are more frequently affected. It is often associated with vascular compression of the facial nerve at its exit of brainstem. Botulinum toxin A is the treatment of choice with good results.

Keywords

Hemifacial spasm, vascular compression, botulinum toxin.

Referências

1. Ehni G, Woltman HW. Hemifacial spasm: review of one hundred and six cases. *Arch Neurol Psychiatry*, 53:205-11, 1945.
2. Andrade LAF, Borges V, Ferraz HB, Azevedo-Silva SM. Experiência com aplicação de toxina botulínica A em 115 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr*, 55(3B):553-7, 1997.
3. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve*, 21:1740-7, 1998.
4. Tan EK, Jankovic J. Bilateral hemifacial spasm: a report of five cases and a literature review. *Mov Disord*, 14:345-9, 1999.
5. Marsden CD. Peripheral movement disorders. In: Marsden CD & Fahn S (eds.). *Movement disorders 3*. Butterworth-Heinemann Ltda., 1994, pp. 406-17.
6. Moller MB, Moller AR. Loss of auditory function in microvascular decompression for hemifacial spasm. *J Neurosurg*, 63:17-20, 1985.
7. Oliveira LD, Cardoso F, Vargas AP. Hemifacial spasm and arterial hypertension. *Mov Disord*, 14:832-5, 1999.
8. Carter JB, Patrinely JR, Jankovic J, McCrary III JA, Boniuk M. Familial hemifacial spasm. *Arch Ophthalmol*, 108:249-50, 1990.
9. Coad JE, Wirtschafter JD, Haines SJ, Heros RC, Perrone T. Familial hemifacial spasm associated with arterial compression of the facial nerve. *J Neurosurg*, 74:290-6, 1991.

10. Barbosa ER, Staut CC, Bacheschi LA, Bittar MS. Espasmo hemifacial familiar: relato de 2 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, 56:111-5, 1998.
11. Campbell E, Keedy C. Hemifacial spasm: a note on the etiology in two cases. *J Neurosurg*, 4:342-7, 1947.
12. Auger RG, Piepgras DG. Hemifacial spasm associated with epidermoid tumors of the cerebellopontine angle. *Neurology*, 39:577-80, 1989.
13. Westra I, Drummond GT. Occult pontine glioma in a patient with hemifacial spasm. *Can J Ophthalmol*, 26:148-51, 1991.
14. Nagashima H, Orz Y, Okudera H, Kobayashi S, Ichinose Y. Remission of hemifacial spasm after proximal occlusion of vertebrobasilar dissecting aneurysm with coils: case report. *J Clin Neurosci*, 8:43-5, 2001.
15. Adler CA, Zimmerman RA, Savino PJ, Bernardi B, Bosley TM, Sergott RC. Hemifacial spasm: evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *Ann Neurol*, 32:502-6, 1992.
16. Martinelli P, Giuliani S, Ippoliti M. Hemifacial spasm due a peripheral injury of facial nerve: a nuclear syndrome? *Mov Disord*, 7:182-4, 1992.
17. Ruy H, Yamamoto S, Sugiyama K, Uemura K, Miyamoto T. Hemifacial spasm caused by vascular compression of the distal portion of the facial nerve. Report of seven cases. *J Neurosurg*, 88:605-9, 1998.
18. Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephatic transmission and ectopic excitation. *Neurology*, 34:418-26, 1984a.
19. Nielsen VK. Pathophysiology of hemifacial spasm: II. Lateral spread of the supraorbital nerve reflex. *Neurology*, 34:427-31, 1984b.
20. Nielsen VK, Jannetta PJ. Pathophysiology of hemifacial spasm: III. Effects of facial nerve decompression. *Neurology*, 34:891-7, 1984.
21. Eekhof JL, Aramideh M, Speelman JD, Devriese PP, Ongerboer De Visser BW. Blink reflexes and lateral spreading in patients with synkinesia after Bell's palsy and in hemifacial spasm. *Eur Neurol*, 43:141-6, 2000.
22. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J, Kobayashi M, Takase M, Kawase T, Toya S. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm after microvascular decompression: F waves of the facial muscles, blink reflexes, and abnormal muscle responses. *J Neurosurg*, 86:654-61, 1997.
23. Alexander GE, Moses H. Carbamazepine for hemifacial spasm. *Neurology*, 32:286-7, 1982.
24. Bandini F, Mazzella L. Gabapentin as treatment for hemifacial spasm. *Eur Neurol*, 42:49-51, 1999.
25. Wilkins RH. Hemifacial spasm: a review. *Surg Neurol*, 36:251-77, 1991.
26. Kondo A. Follow-up results of microvascular decompression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *Neurosurgery*, 40:46-51, 1997.
27. Auger RG, Piepgras DG, Laws ER. Hemifacial spasm: results of microvascular decompression of the facial nerve in 54 patients. *Mayo Clin Proc*, 61:640-4, 1986.
28. McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL, Subach BR, Comey CH, Resnick DK. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4.400 operations. *J Neurosurg*, 90:1-8, 1999.
29. Payner TD, Tew JM. Recurrence of hemifacial spasm after microvascular decompression. *Neurosurgery*, 38:686-90, 1996.
30. Lovely TJ, Getch CC, Jannetta PJ. Delayed facial weakness after microvascular decompression of cranial nerve VII. *Surg Neurol*, 50:449-52, 1998.
31. Geller BD, Hallett M, Ravits J. Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm: clinical and electrophysiological studies. *Muscle & Nerve*, 12:716-22, 1989.
32. Jankovic J, Schwartz KS. Longitudinal experience with botulinum toxin injections for treatment of blepharospasm and cervical dystonia. *Neurology*, 43:834-6, 1993.
33. Pongvarin N, Devahastin V, Viriyavejakul A. Treatment of various movement disorders with botulinum A toxin injections: an experience of 900 patients. *J Med Assoc Thai*, 78:281-7, 1995.

Endereço para correspondência:

Vanderci Borges
 Rua Baltazar da Veiga, 490
 CEP 04510-001 – São Paulo, SP
 E-mail: vanderci@provida.org.br

Cefaléia e Terapia de Reposição Hormonal

Carla Schultze¹

Renata Maria Lima de Carvalho²

Deusvenir de Souza Carvalho³

RESUMO

Nos países ocidentais, mais de 30% da população feminina está na pós-menopausa. Aproximadamente 30% dessas mulheres sofrem de sintomas clínicos típicos do climatério, tais como distúrbios vasomotores, associados com “ondas de calor”, sudorese noturna, insônia, alterações no humor, irritabilidade, tendência à depressão, necessitando de tratamento médico. A terapia de reposição hormonal (TRH) abole sintomas específicos da menopausa em mais de 90% das pacientes. Sintomas inespecíficos, como cefaléias, respondem à TRH e ao tratamento com placebo igualmente bem. Neste trabalho, descreveremos tendências na prevalência de cefaléias em mulheres recebendo terapia de reposição hormonal (TRH), as recomendações para prevenir ou melhorar os quadros de cefaléia e ainda os indícios de cefaléias como contra-indicações para a TRH. A revisão bibliográfica dos últimos oito anos, sobre literatura científica pertinente, permitiu concluir que as cefaléias e enxaquecas são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH; a via transdérmica parece ser mais aceita por pacientes que já apresentavam crises de enxaqueca antes da terapia; não é fato comprovado que a TRH por si só cause enxaquecas; as enxaquecas não são constituídas de sintomas específicos da menopausa e podem estar relacionadas a várias outras causas; a relação risco/benefício favorece o uso de TRH.

Unitermos: Cefaléia, enxaquecas, terapia de reposição hormonal.

Introdução

As informações dos trabalhos de Evans *et al.*¹ e de Breckwoldt *et al.*² permitem expor o que se segue. A terapia de reposição hormonal (TRH) é freqüentemente prescrita a mulheres em todo o mundo, especialmente àquelas na pós-menopausa. Embora muitos benefícios bem estabelecidos sejam derivados dessa terapia, freqüentemente surgem vários problemas comuns e questões relacionadas a este tratamento.

Por definição, menopausa significa o último período menstrual, na vida de uma mulher, dependente da função ovariana. A vida útil dos ovários é determinada por fatores genéticos e pelo número de folículos primordiais. Durante a vida fetal, os ovários contêm aproximadamente sete milhões de

folículos primordiais. Imediatamente antes do nascimento, esse número começa a declinar rapidamente e mesmo durante a infância, quando os ovários são endocrinologicamente não produtivos, a regressão dos folículos continua. Defeitos no cromossomo X ou sua ausência são associados a uma regressão acelerada, resultando em menopausa prematura. Normalmente, a menopausa pode ser esperada por volta dos 52 anos de idade. Devido à contínua regressão, o ovário torna-se atrófico, sendo incapaz de maturar folículos e, conseqüentemente, secretar estradiol. Apenas uma pequena quantidade de androstenodiona é produzida e secretada pelas células intersticiais ovarianas. A androstenodiona pode ser aromatizada na estrona, pelos tecidos periféricos, da qual somente uma pequena quantidade pode ser posteriormente convertida a estradiol. Comparada à

¹ Médica Pós-graduanda do Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Médica Residente da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Professor-adjunto e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Cefaléias da Disciplina de Neurologia, do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

fase pré-menopausa, a taxa de estradiol altera-se após a menopausa em favor da estrona. A produção diminuída de estradiol e progesterona resulta em desinibição das funções hipotalâmicas e pituitárias. O ovário atrófico é incapaz de suprimir a secreção pituitária de hormônio folículo estimulante (FSH). Devido a este fato, a secreção de FSH após a menopausa é maior que a secreção de hormônio luteinizante (LH), resultando em concentrações periféricas maiores de FSH. O estado de menopausa pode ser definido como hipogonadismo hipergonadotrópico, em virtude da falência ovariana primária.

Em aproximadamente 35% de todas as mulheres, os sintomas climatéricos da menopausa são ausentes; em outras 35%, os sintomas clínicos são reconhecidos, mas toleráveis. Nas trinta por cento restantes, os sintomas clínicos prejudicam o bem-estar, necessitando de tratamento médico; entretanto, o risco cardiovascular e o de osteoporose, devido à deficiência estrogênica, devem ser considerados para todas as mulheres. Alguns dos sintomas, como os vasomotores, podem persistir por mais de 5 anos em 25% das mulheres climatéricas e durar o resto da vida em uma pequena minoria.

Em mulheres na pós-menopausa, a terapia de reposição hormonal é recomendada para prevenção e tratamento de osteoporose e para melhora da função cardiovascular, pela diminuição dos riscos de infarto do miocárdio. A terapia de reposição estrogênica pode melhorar a elasticidade dos tecidos vaginal, perineal e periuretral, além da melhora dos sintomas de secura vaginal e incontinência urinária. Essa terapia é usada também para aliviar os sintomas vasomotores e alterações de humor, associados à diminuição dos níveis hormonais durante a menopausa.

A menos que o útero tenha sido removido cirurgicamente, a TRH deve incluir um composto progestogênico para evitar o desenvolvimento de hiperplasia endometrial e o carcinoma endometrial. Entretanto, esses compostos progestogênicos não são recomendados para mulheres cujo útero tenha sido removido.

A TRH deve ser recomendada a mulheres na pós-menopausa, interessadas e com espontânea vontade em recebê-la ou ainda em mulheres na pré-menopausa. A TRH deve ser instituída após uma completa anamnese médica, constituída de revisão do histórico médico, exame físico, incluindo exames das mamas, da pelve e de Papanicolaou, além de um mapeamento mamográfico (se não tiver sido realizado no ano anterior), para investigar algum carcinoma de mama oculto. Os hábitos de vida da paciente, tais como tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, regimes

alimentares, prática de exercícios, devem ser pesquisados (dando atenção importante à ingestão de cálcio). Análises laboratoriais, como testes de função hepática e níveis séricos de lipídios, podem ser realizadas. Os riscos potenciais, os benefícios, as alternativas e as escolhas de regimes de tratamento devem ser discutidos com a paciente antes do início da terapia¹.

Em geral, a TRH ideal é aquela cuja dosagem mínima de estrógeno efetivamente retarde a perda óssea, diminua os fatores de riscos cardiovasculares, melhore os sintomas vasomotores e trate os sintomas da atrofia geniturinária. A dose ideal de progesterona é aquela que protege adequadamente o endométrio da hiperplasia e carcinomas, sem causar os efeitos negativos dos progestogênios nos lipídios séricos. Os efeitos colaterais progestacionais, como depressão, ganho de peso e irritabilidade, são minimizados com o tempo de uso.

As preparações de estrógeno e progesterona podem ser administradas em vários regimes. As formas mais comumente prescritas são “combinada-contínua” e “combinada-cíclica”. A primeira terapia tem duas vantagens distintas: maior aderência ao tratamento (as pacientes acham mais fácil seguir o esquema de 2 pílulas/dia) e o potencial de escapes de sangramento vaginal é menor com o passar do tempo.

As formas farmacêuticas existentes são pílulas de administração por via oral (VO), emplastos de administração transdérmica e cremes de aplicação vaginal. A administração transdérmica possui vantagens em relação às outras duas vias: efeito mínimo de primeira passagem pelo fígado; não há relato de efeitos adversos como trombozes; essa forma mimetiza a função ovariana melhor do que a por VO; é mais bem tolerada em pacientes com náuseas ou cefaléias ocasionais do tipo enxaqueca.

Endocrinologia do ciclo menstrual

O trabalho de Silberstein e Merriam³ mostra os aspectos neuroendocrinológicos do ciclo menstrual. A duração média do ciclo menstrual é de 28 dias, com uma variação de 25 a 32 dias. A maior variabilidade na duração do ciclo ocorre nos anos que seguem o início da menarca e aos que precedem a menopausa. O funcionamento ovariano normal requer a atividade coordenada de alguns órgãos e hormônios. Os hormônios sexuais são esteróides sintetizados em uma seqüência de etapas enzimáticas que fazem um rearranjo nos grupos laterais do núcleo esteróide. A progesterona é o precursor de ambos

hormônios sexuais masculinos (androgênio) e femininos (estrogênio). Como são compostos relacionados, possuem alguma afinidade cruzada pelo receptor. A progesterona possui algumas propriedades androgênicas e alguns esteróides sintéticos e drogas, como a medroxiprogesterona e o danazol, possuem atividade hormonal mista. As duas camadas celulares do folículo ovariano dividem a responsabilidade pela esteroideogênese. A camada externa – teca – responde ao hormônio luteinizante (LH) e realiza, a partir do colesterol, a síntese da progesterona e dos androgênios. A camada interna – granulosa – responde ao hormônio folículo estimulante (FSH) e aromatiza os androgênios a estrogênios. O ovário também produz as glicoproteínas, a inibina (produzida na granulosa e células lúteas pelo estímulo do FSH, porém, em contrapartida, sua ação é inibir seletivamente a secreção pituitária do FSH) e a ativina (que estimula a liberação pituitária do FSH – ação oposta a inibina). No ciclo ocorrem, então, as oscilações hormonais, pico de LH, ovulação, etc. A cratera do folículo ovulado e a granulosa remanescente organizam no corpo lúteo, uma glândula evanescente que secreta progesterona por cerca de 2 semanas e regride.

Ação da progesterona: no hipotálamo reduz progressivamente a frequência do pulso do fator liberador de gonadotrofinas (GnRH), aumenta o “set point” de temperatura em meio grau Celcius e no útero causa a secreção de muco pelo endométrio, proteínas específicas e substâncias vasoativas. A queda da progesterona leva ao espasmo arterial e sangramento. As substâncias vasoativas incluem peptídeos e prostaglandinas.

Ação do estrogênio: agindo no hipotálamo, hipófise, glândulas mamárias, útero e vagina, afeta a continência urinária, absorção de nutrientes e metabolismo geral, metabolismo mineral ósseo, pressão arterial e função cardiovascular, cognição e memória, organização e expressão dos ritmos diários e progressão das doenças relacionadas com a idade.

Mecanismo de ação central do estrogênio:

a) Ligação em receptores no cérebro responsável pelo comportamento reprodutivo e liberação de gonadotrofinas. Ativa receptores intracelulares de alta afinidade que são submetidos a um processo chamado “shuttling” nucleocitoplásmico, nos quais os receptores saem do núcleo celular porém são rapidamente puxados de volta em um processo dependente de energia. O receptor de estrogênio (RE) quando ativado é um fator de transcrição. Na ausência da ligação hormonal, o RE é um complexo oligomérico complexo contendo uma proteína “heats-

hock”, hsp 90. Após a ligação com o estrogênio, o RE faz difusão da hsp 90, dimeriza e liga-se com alta afinidade aos genes responsivos ao estrogênio. Isto resulta em transcrição por duas funções de ativação transcricionais: TAF-1 e TAF-2. Eles também modulam a expressão gênica e síntese de uma nova proteína no cérebro;

b) Ligação em membranas neuronais – os sistemas efetores que transduzem o sinal das interações membrana-esteróides incluem receptores de neurotransmissores, mecanismos de liberação e canais iônicos. O estradiol possui rápidos efeitos nos potenciais de membranas dos neurônios pré-opticos e septais, provavelmente através de sítios receptores em membranas neuronais. O estradiol muda a permeabilidade para o potássio nos neurônios pós-sinápticos da amígdala medial. O estrogênio aumenta o número de receptores de progesterona e muscarínicos, modula receptores da serotonina, 5-HT1, 5-HT2 e beta adrenérgicos. O tratamento crônico com estrogênio diminui a sensibilidade do receptor 5-HT1 na rafe pré-sinápticamente e melhora no hipocampo pós-sinápticamente. Estas ações aumentam a transmissão serotoninérgica. A queda do estrogênio aumenta o número de receptores dopaminérgicos. O estrogênio também afeta o sistema nervoso periférico (SNP), aumentando o local do campo receptivo dos mecanoreceptores trigeminais em ratos.

Mecanismo de ação central da progesterona: alguns metabólitos da progesterona e derivados são neuroesteróides que possuem potentes interações com os receptores GABA. A progesterona estimula a liberação de dopamina do tecido estriado e de GnRH do hipotálamo, modula os efeitos do estrogênio nos receptores da serotonina, 5-HT1 e 5-HT2. Talvez atue nos receptores benzodiazepínicos (BZD). Muitos acreditam que os sintomas da síndrome de tensão pré-menstrual (TPM) estejam relacionados com alterações da progesterona na fase lútea tardia, porém mais provavelmente representam um distúrbio autônomo cíclico que é sinalizado pelo ciclo menstrual, porém não pode dele ser dissociado. Alternativamente, sintomas podem ser desencadeados pelos eventos hormonais que ocorrem antes da fase lútea tardia, consistentes com relatos de supressão da ovulação com análogos do GnRH que, geralmente, diminuem os sintomas da TPM.

O estrógeno e a progesterona possuem efeitos nos neurônios serotoninérgicos centrais e opióides, modulando ambos a atividade neuronal e a densidade de receptores. O desencadeante primário da cefaléia associado à menstruação parece ser a retirada do

estrogênio, mais que a manutenção de sustentados níveis altos ou baixos. Contudo, alterações nos níveis sustentados, como gravidez (aumento) e menopausa (diminuição), parecem afetar as cefaléias. Cefaléias ocorrendo com TPM parecem ser centralmente geradas, envolvendo o ritmo que é parte essencial dos neurônios do sistema nervoso central (SNC), incluindo talvez sistemas serotoninérgicos moduladores da dor.

Evidências clínicas

A eficácia da TRH em vários sintomas da menopausa foi demonstrada em um estudo cruzado duplo-cego controlado por placebo. Os sintomas como ondas de calor, insônia, cefaléias e melancolia foram pontuados e monitorizados. A partir desses dados, tornou-se evidente que os sintomas específicos de menopausa respondem bem à TRH. Os compostos estrogênicos são claramente mais eficazes que o placebo; a melhora dos sintomas foi de 80% a 95%. Neste estudo, sintomas não-específicos, como cefaléias, entretanto, responderam igualmente bem ao placebo e à TRH².

De acordo com uma revisão sobre a TRH e seus possíveis efeitos colaterais e contra-indicações, realizada por Evans *et al.*¹, concluiu-se que as cefaléias do tipo enxaqueca são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH (Quadro 1). Para pacientes em que os benefícios da TRH ultrapassam os riscos de exacerbação de enxaqueca, a TRH pode ser tentada. Normalmente, as pacientes toleram os emplastos transdérmicos melhor que os medicamentos por VO, talvez porque produzam níveis séricos de estrógeno mais constantes. Se novos episódios de cefaléias se desenvolverem durante a TRH, outras possíveis causas de cefaléia devem também ser consideradas.

Outro estudo, realizado na Grã-Bretanha por Moorhead *et al.*⁵, mostrou várias características de

mulheres recebendo TRH e de outras não recebendo, entre estas, efeitos colaterais relatados e contra-indicações. Os autores concluíram que o aumento nas cefaléias e enxaquecas foi associado ao uso de TRH.

Um estudo realizado na Itália⁶ procurou identificar as causas da má aderência ao tratamento da TRH. Foram avaliadas 200 mulheres na menopausa com útero intacto e observados os resultados da TRH após 3, 6 e 12 meses de tratamento. As causas da interrupção do tratamento foram retenção de água e/ou aumento de peso (20%), mamas doloridas (12%), cefaléias (7%), sangramento vaginal (22%), medo de câncer, etc. (54%).

Foi realizada uma consulta a três médicos ginecologistas ingleses⁷ sobre suas condutas em relação a uma paciente verídica, com o seguinte histórico: paciente com 48 anos de idade relatando ondas de calor e alterações de humor, histórico de asma para a qual utilizava beclometasona inalatória e salbutamol. Recebera TRH por 2 anos. Após um episódio de enxaqueca hemiplégica, seu médico a alertou para descontinuar o uso da TRH. Suas ondas de calor não a deixavam dormir e a paciente estava desesperada por ajuda. O que fariam os três médicos neste caso?

Dra. Jean Coope relatou o seguinte: outras possíveis causas de seus sintomas deveriam ser investigadas, como ansiedade, trabalho em lugares quentes, uso de outros medicamentos etc. O *status* da menopausa e a densidade óssea atual deveriam ser avaliados. Após a avaliação de todos esses fatores, a médica iria retomar a TRH a esta paciente, mantendo uma supervisão por 3 meses, com medidas mensais de peso e pressão arterial, e iria interromper o tratamento novamente se a paciente tivesse outro ataque de enxaqueca.

Dra. Helen McEwan sugeriu o seguinte: voltar à TRH, porém pela via transdérmica, que evita a

Quadro 1 Usos não contraceptivos de estrógenos: contra-indicações absolutas e relativas (Greendale & Judd, 1993)⁴

Absolutas	Relativas #
Sangramento vaginal não diagnosticado	Endometriose
Suspeita de câncer de mama	Histórico de colelitíase
Suspeita de câncer endometrial	Histórico de enxaquecas
Trombose ativa venosa	Hipertrigliceridemia
Histórico de câncer de mama*	Histórico de trombose relacionada à gravidez
Histórico de câncer endometrial*	Histórico de trombose relacionada ao uso de contraceptivos orais
Melanoma maligno*	Doenças hepáticas

* Frequentemente sob debate. Algumas mulheres com essas condições, que desejam muito receber a terapia de reposição hormonal, estão sendo tratadas.

As pacientes devem ser especificamente orientadas sobre as conseqüências negativas da reposição estrogênica, em caso de alguma contra-indicação estar presente.

primeira passagem pelo fígado, ou uma preparação oral combinada, por um período experimental de 3 meses. As cefaléias do tipo enxaqueca ocorrem mais particularmente na fase progestacional. O uso de emplastos transdérmicos é mais eficaz em mulheres que tinham enxaquecas na fase pré-menopausa. Porém, se esta paciente tiver outra crise de enxaqueca, terá a desvantagem de ser mais demorada a retirada do estrógeno. Como essa paciente tem histórico de asma e usa corticosteróides, tem maior risco de osteoporose, portanto, deveria receber TRH a longo prazo. A relação risco-benefício neste caso parece favorecer o uso de TRH.

Por último, Dr. Tony Parsons relatou que iria encorajar a paciente a retomar a TRH, monitorizando-a de perto. Se ela apresentasse outra crise de enxaqueca, o médico iria consultar a opinião de um neurologista em vez de interromper de imediato a TRH. Desta vez, a recomendação seria dos emplastos transdérmicos, que minimizam as doses de progesterona e seus efeitos colaterais, como enxaquecas.

Benefícios e riscos da TRH

Os dados de recente publicação⁸ permitiram fazer as considerações a seguir.

A privação do estradiol aumenta, na população feminina, a prevalência de osteoporose e de doença cardiovascular, particularmente a isquemia miocárdica. A terapia só com estrogênio deve ser dada a mulheres hysterectomizadas.

O que está faltando deve ser repostado (?)

Estrogênio: muitas mulheres sentem sintomas desconfortáveis quando estes atingem valores extremos durante a menstruação e o pico ovulatório, porém poucas se queixam quando os níveis plasmáticos permanecem na média dos níveis da fase folicular (entre 60 a 150 pg/ml). Após a menopausa, os níveis permanecem consistentemente menores do que 40 pg/ml. Entretanto, é variável de acordo com a produção em outros locais. A terapia com estradiol visa a restaurar os níveis plasmáticos para mais de 80 pg/ml.

Progesterona: os baixos valores plasmáticos da fase lútea precoce são suficientes para suprimir os receptores de estradiol nas glândulas endometriais, bloquear a mitose e parar a proliferação endometrial, que é o objetivo da substituição hormonal pós-menopausa.

Benefícios:

a) Melhoram os sintomas menopáusicos, como sangramento, mastodinia, instabilidade no humor e

leucorréia. Entretanto, vale ressaltar que esses sintomas podem ser semelhantes aos pré-menstruais e ocorrer em muitas mulheres que usam estrogênio ou estrogênio-progestogênio.

- b) Reduzem a perda óssea a curto prazo e risco de fratura a longo prazo, são parcialmente relacionados com aumento na densidade óssea e mais devidos à melhora na estrutura óssea. Reduzem o risco de fratura no quadril, coluna e punho em 30% a 70% das usuárias habituais de altas doses. No passado, nunca usuárias tiveram similar baixo risco de fratura, mesmo 5 a 10 anos após a interrupção da TRH.
- c) Aumento no colesterol (HDL) e triglicerídios. Referem-se ao aumento de colesterol livre, fosfolípidos e triglicerídios dentro das partículas de HDL; a redução rápida na LDL, porém, com a taxa de apoproteína B para LDL aumentada, cria pequenas e mais densas partículas, que teoricamente são mais aterogênicas.
- d) A tendência média nas usuárias de estrogênios orais é para ativação da coagulação completa ou parcialmente contrabalanceada pela ativação da fibrinólise, com uma resultante variável de risco trombótico aumentado. A administração não oral induz a efeitos favoráveis nos fatores de coagulação, contudo a eficácia ótima no balanço hemostático é obtida apenas quando o estradiol atinge concentrações similares às da fase média folicular.
- e) Espessamento da íntima-média da artéria – não há estudos válidos.
- f) Restabelecem a resposta vasoativa à isquemia, ao esforço e ao frio. Parecem estar pelo menos parcialmente relacionados com a atividade do óxido nítrico (ON). Ambos, vasodilatação e níveis plasmáticos de ON, são correlacionados com os níveis circulantes de estrogênios. O acetato de medroxiprogesterona (MPA) e noretisterona (NTA) inibem os efeitos vasodilatadores dos estrogênios.
- g) TRH pode retardar o início e diminuir o risco de doença de Alzheimer e melhorar a cognição, porém este efeito é controverso.

Riscos:

- a) Risco de câncer de endométrio aumenta 1,6 a 2 vezes em 25% das mulheres que usam menos de 10 dias progestogênio.
- b) Dados sugerem que mais de 10 dias por mês de progesterona devem ser protetores do câncer de mama em mulheres tratadas com estradiol, mas

isso não deve acontecer em mulheres tratadas com estrona. Não sabemos se o risco pode ser previsto e o tratamento individualizado, monitorizado de acordo com alterações na densidade mamária. Mulheres que possuem câncer de mama diagnosticado, enquanto em TRH, tendem a ter melhor prognóstico, especialmente quando estão usando estrogênios em oposição aos progestogênios. Estas observações parecem sugerir algum grau de proteção e excluem um efeito estimulante danoso da progesterona em células malignas.

- c) Riscos cardiovasculares não foram mais confirmados e, mesmo assim, é difícil que a TRH continue sendo recomendada como tratamento de primeira linha, uma vez que aumento do risco de trombose, trombo-embolismo pulmonar, episódios isquêmicos transitórios e acidente vascular cerebral foi observado em apenas um estudo.

Enxaqueca, menopausa e TRH

O trabalho de Silberstein e de Lignièrès⁹ enfoca as particularidades na enxaqueca.

A idade média da menopausa é de 51 a 52 anos, com variação de 40 a 60 anos. O tempo de menopausa ocorre 2 anos antes nas mulheres tabagistas. Os níveis de estrogênios caem 6 a 12 meses antes da menopausa. A maior prevalência da enxaqueca é dos 20 aos 40 anos. O estradiol está mais implicado no mecanismo da enxaqueca e a mulher portadora de enxaqueca com aura e fumante não deve usar contraceptivo hormonal.

Moduladores do receptor de estrogênio seletivo são uma nova classe de drogas que diferem entre si e dos estrogênios clássicos. O raloxifeno possui efeitos no osso e no metabolismo lipídico, semelhantes ao estrogênio, porém nenhum efeito na mama ou no útero. Está associado com trombose venosa. O tamoxifeno possui também esses efeitos no útero, porém não na mama. Em ensaios clínicos, não houve aumento do relato de enxaqueca ou cefaléia em mulheres recebendo raloxifeno comparado ao daquelas recebendo placebo ou TRH. De fato, a incidência de cefaléia foi estatisticamente menor em mulheres recebendo 60 mg de raloxifeno que placebo, devendo, portanto, ser a droga de escolha para mulheres que não podem tolerar estrogênio.

Apesar de a prevalência da enxaqueca diminuir com o avançar da idade, ela pode tanto regredir ou piorar na menopausa. Menopausa cirúrgica geralmente resulta em uma piora na enxaqueca. Outros estudos mostraram que histerectomia ou oofe-

rectomia não é um tratamento efetivo para enxaqueca, em qualquer idade. A TRH com estrogênio (e progestogênio) pode exacerbar a enxaqueca, e sozinho ou com testosterona pode aliviá-la. Isto foi confirmado em um, mas não em outro estudo duplo-cego. O uso de drogas para o tratamento da enxaqueca por mulheres menopausadas, as quais não necessitam de reposição de estrogênio, deve ser guiado pelos seus *status* cardíaco e renal. Casos refratários devem ser tratados com reposição hormonal.

O manuseio da cefaléia pode ser difícil em mulheres que requerem reposição hormonal para os sintomas de menopausa, mas que desenvolvem cefaléia como resultado da terapia. Algumas estratégias empíricas podem ser utilizadas, como reduzir a dose do estrogênio ou mudar o tipo de estrogênio, de um conjugado para estradiol puro para etinil-estradiol ou estrona pura, com isso, reduzindo significativamente a cefaléia. Mudança de administração, de interrompida para contínua, pode ser muito efetiva se a cefaléia está associada com a queda do estrogênio. Técnicas devem ser combinadas. Estrogênios parenterais, com ou sem hormônios adjuntos, podem ser efetivos, como a adição de androgênios (testosterona). O selo (*patch*) cutâneo de estradiol determina uma taxa fisiológica de estradiol. A estrona e uma concentração adequada de estrogênio foram associadas a menos cefaléias como efeitos colaterais; contudo, isso não foi provado em um estudo controlado. O raloxifeno pode também ser usado se uma mulher requer, mas não pode tolerar estrogênios não seletivos.

Conclusões

As cefaléias e enxaquecas são uma contra-indicação relativa ao uso de TRH.

A via transdérmica parece ser mais aceita por pacientes que já apresentavam crises de enxaquecas antes da terapia.

Não é fato comprovado que a TRH por si só cause enxaquecas.

As enxaquecas não constituem sintomas específicos da menopausa e podem estar relacionadas a várias outras causas.

A relação risco-benefício favorece o uso de TRH.

SUMMARY

Headache and hormone replacement therapy

In occidental countries, more than 30% of the female population are in the postmenopausal period.

Approximately 30% of these women suffer from typical clinical symptoms from the climacterium, such as vasomotor symptoms, related to “hot flushes”, nocturnal sweating, restlessness, mood alteration, irritability and tendencies to depression, requiring medical treatment. The hormone replacement therapy (HRT) abolishes specific symptoms from menopause in more than 90% of the patients. Unspecific symptoms, such as headaches, answer to HRT as well as to placebo. The goals from this work were: to describe tendencies in prevalence of headaches in women receiving HRT; to describe recommendations to prevent or improve the episodes of headaches and also to describe indications of headaches being a contraindication to HRT. The method used for this work was the bibliographic review on scientific literature related to the topic from the last eight years. As discussion, we concluded that headaches and migraines are relative contraindications to HRT; the transdermic pathway seems to be more acceptable from patients who have had migraine crises before the hormone therapy; it is not a proved fact that HRT for itself causes migraines; migraines do not constitute specific symptoms from menopause and can be related to many other causes; the relation risk/benefit supports the use of HRT.

Keywords

Headache, migraines, hormone replacement therapy.

Referências

1. Evans MP, Fleming KC, Evans JM. Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc*, 70:800-5, 1995.
2. Breckwoldt M, Keck C, Karck U. Benefits and risks of hormone replacement therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53:205-8, 1995.
3. Silberstein SD & Merriam GR. Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia*, 20:148-54, 2000.
4. Greendale GA & Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc*, 41:426-36, 1993.
5. Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol*, 104:290-7, 1997.
6. Porzio G, Patacchiola F, Toro G, Moscarini M. Terapia ormonale sostitutiva in menopausa: incremento della compliance. *Minerva Ginecol*, 49:515-9, 1997.
7. Coope J, McEwan H, Parsons T. A contraindication to HRT. *The Practitioner*, 237:93-8, 1993.
8. De Lignières B & MacGregor EA. Risks and benefits of hormone replacement therapy. *Cephalalgia*, 20:164-9, 2000.
9. Silberstein SD & De Lignières B. Migraine, menopause and hormonal replacement therapy. *Cephalalgia*, 20:214-21, 2000.

Endereço para correspondência:

Deusvenir de Souza Carvalho
Disciplina de Neurologia
Rua Pedro de Toledo, 650
Ed. Jairo Ramos – 2º andar, sala 48
CEP 04039-002 – São Paulo, SP
E-mail: deusveni@provida.org.br

Intervenção Precoce na Criança com Baixa Visão

Heloisa G. R. Gardon Gagliardo¹

Maria Inês R. S. Nobre²

RESUMO

O presente trabalho discute o desenvolvimento da visão considerando os fatores ambientais e de maturação neurológica. Contempla as características do desenvolvimento de crianças com baixa visão e as diferentes áreas do desenvolvimento que podem ser comprometidas pelas alterações visuais. Apresenta uma abordagem da atuação da terapia ocupacional em intervenção precoce, relacionando os pressupostos fundamentais para intervenção nessas crianças.

Unitermos: Baixa visão, intervenção precoce, terapia ocupacional.

Introdução

A intervenção precoce relaciona-se de forma íntima com a prevenção e a detecção precoces. Para Temporini e Kara-José¹, em se tratando de prevenção de problemas oftalmológicos, tão importante quanto prevenir o aparecimento de doenças, distúrbios ou agravos, é minimizar as suas conseqüências.

Considerando a importância que tem a visão para o desenvolvimento da criança, Botega & Gagliardo² destacam que a intervenção precoce é um recurso precioso para o desenvolvimento da criança com baixa visão.

No que se refere à importância da visão para o desenvolvimento humano, Sanchez³ refere que a visão rapidamente unifica as diferentes sensações e põe em relação um sentido com o outro. A visão tem, portanto, como uma de suas principais características, ajudar a integrar as diferentes modalidades sensoriais e auxiliar na compreensão das várias informações que recebemos dos sentidos.

Sabe-se que quando a deficiência visual é diagnosticada no primeiro ano de vida e a criança recebe estimulação prontamente, obtêm-se melhores repercussões na eficiência visual e, conseqüentemente, em todos os aspectos do desenvolvimento.

Nesse sentido, Sonksen *et al.*⁴ enfatizam a importância do diagnóstico precoce, pois os melhores resultados são obtidos quando a intervenção ocorre no primeiro ano de vida. Do mesmo modo, Gagliardo e Gonçalves⁵ referem que o diagnóstico precoce de qualquer alteração no desenvolvimento da criança favorece sua rápida habilitação, possibilitando um melhor prognóstico.

Sendo a intervenção precoce conseqüência do diagnóstico precoce, ela só ocorrerá se houver orientação da família e pronto encaminhamento da criança a serviços de habilitação infantil. Ressalta-se, aqui, a relevância do papel dos profissionais da área médica quanto ao diagnóstico precoce, à orientação da família, ao encaminhamento da criança para habilitação e ao contínuo seguimento do caso.

A intervenção precoce é um processo que se estabelece com a parceria entre médicos, terapeutas e a família. A relação de confiança estabelecida desde os primeiros contatos firma a base para a habilitação da criança.

Intervir precocemente requer profundo conhecimento sobre o processo de desenvolvimento humano, mais especificamente sobre o processo de desenvolvimento da criança e dos fatores que nele interferem. Além disso, a habilitação de crianças

¹ Doutoranda em Ciências Médicas – Neurologia – FCM/Unicamp. Terapeuta Ocupacional no CEPRE-FCM-Unicamp.

² Doutoranda em Ciências Médicas – Oftalmologia – FCM/Unicamp. Terapeuta Ocupacional no CEPRE-FCM-Unicamp.

deficientes visuais requer compreensão das limitações visuais e, sobretudo, das capacidades visuais dessas crianças e possibilidades de desenvolvimento da eficiência da visão.

Sendo a visão nosso sentido mais integrador, sua alteração pode afetar todos os aspectos de adaptação da criança ao seu meio ambiente⁶. Assim, a terapia ocupacional, como uma ciência com bases na ética e no saber, busca a participação ativa da criança na construção de sua identidade. Por meio da análise e seleção de materiais e atividades, sua atuação em intervenção precoce em deficientes visuais utiliza estratégias que facilitem o aprendizado de habilidades, fortaleçam a eficiência das funções essenciais para a adaptação ao meio, promovam e mantenham o crescimento, o desenvolvimento e a saúde.

Considerações sobre o desenvolvimento da visão

O desenvolvimento da visão, assim como o desenvolvimento de outras funções do organismo, é permeado por fatores de maturação neurológica e de aprendizagem. É determinado por fatores genéticos e influenciado por fatores ambientais⁷. Segundo Ciancia *et al.*⁸, ao nascimento, os olhos estão geneticamente determinados para a visão normal, mas são necessárias experiências adequadas e oportunas para que as possibilidades genéticas possam se manifestar.

Inúmeras pesquisas, na década de 1960, abriram perspectivas para os estudos e determinação sobre os períodos críticos de maturação em diferentes regiões do sistema nervoso central. O desenvolvimento do sistema neurológico da visão foi, então, vastamente pesquisado.

Os estudos de Wiesel⁹ demonstraram que o primeiro ano de vida é crítico para o desenvolvimento das funções visuais, e a privação de estímulos visuais durante esse período pode provocar danos funcionais irreversíveis. Sabe-se, portanto, que há uma inter-relação entre maturação neurológica e experiências ambientais, e uma favorece o desenvolvimento da outra. Assim, Lipsitt¹⁰ refere que os estímulos visuais recebidos do ambiente provocam modificações na maturação neurológica da visão. Essas modificações podem, por sua vez, alterar a habilidade do organismo em assimilar os estímulos que recebe do ambiente. Para Vilanova¹¹, o processo de formação de sinapses e o de mielinização dependem de um componente biológico e de estímulos externos.

Durante as primeiras semanas de vida pós-natal, a retina, as vias ópticas e o córtex visual desenvolvem

seus contatos celulares. À medida que chegam os estímulos visuais do ambiente, sinapses são realizadas pelas células neurais, favorecendo a função visual e tornando-a permanente^{12,13}. A partir do nascimento, a criança usa a sua visão para aprender sobre o mundo e profundas mudanças estruturais ocorrem no sistema neurológico da visão, durante o primeiro ano de vida. Essas mudanças relacionam-se com o desenvolvimento das funções visuais e sua eficiência. Contudo, ao final do primeiro ano de vida, muitas sinapses foram eliminadas, sendo esse fato considerado um evento regressivo e altamente crítico para o desenvolvimento da visão¹⁴. Portanto, a estimulação visual que o lactente recebe a partir do nascimento é de fundamental importância para a formação de conexões neurais responsáveis pela visão.

Apesar de o primeiro ano de vida ser considerado crítico para o desenvolvimento da visão do bebê, ele continuará desenvolvendo-a e aprimorando-a durante os anos seguintes. As diferentes experiências sensoriomotoras que a criança vivencia contribuem de modo espontâneo para o desenvolvimento da visão. Conforme Hyvärinen¹², a visão é aprendida e melhora seu funcionamento e eficiência com a utilização adequada.

Características do desenvolvimento da criança com baixa visão

Durante o primeiro ano de vida, inúmeras serão as transformações no desenvolvimento da criança, e em nenhum outro período da vida os saltos evolutivos ocorrerão com tão notável velocidade¹⁵.

Considerando a importância dos primeiros anos de vida para o desenvolvimento da criança, a deficiência visual pode, na maioria dos casos, comprometer em maior ou menor grau o desenvolvimento neuromotor, o desenvolvimento das habilidades das mãos, a cognição e a linguagem^{5,16,17}.

O vínculo entre a mãe e a criança é um dos primeiros aspectos que podem ser afetados, comprometendo outras áreas do desenvolvimento. Sabe-se que as relações entre a mãe e a criança nos primeiros anos de vida têm a ver com o futuro desenvolvimento da personalidade de cada criança. Além disso, é a mãe que, com seu cuidado afetivo no dia-a-dia, oferece à criança as primeiras oportunidades de experimentar o mundo que a rodeia. As sensações táteis do toque durante o banho e a troca de roupas, durante a amamentação, a fala e as cantigas, o contato de olho e o olhar recíproco são trocas iniciais que despertam o interesse da criança e a motivam para as interações com pessoas e objetos do meio ambiente.

Contudo, o nascimento de uma criança deficiente gera uma série de mudanças nas relações familiares, que podem influenciar diretamente a relação que a mãe estabelece com seu filho. Os sentimentos gerados pelo nascimento de um filho, que não era o esperado, são profundos e variados, sendo mais frequentes a negação, a rejeição, a culpa e a superproteção. Esses sentimentos podem, muitas vezes, fazer com que os pais demorem a procurar serviços de habilitação e, assim, deixem de receber as orientações e o apoio necessários. Muitos pais passam meses à procura de uma solução médica imediata, indo de consultório a consultório, negando-se a entender que, em muitos casos, a intervenção precoce, aliada ao acompanhamento médico oftalmológico, pode ser o principal caminho para promover o desenvolvimento da criança.

Durante esse período de busca da cura, que pode não existir, muitas crianças deixam de receber a estimulação necessária em momentos oportunos para o desenvolvimento da visão. Esse fato pode acarretar atrasos no desenvolvimento de outras funções, como as motoras, cognitivas ou de linguagem, além de comprometer o desenvolvimento socioafetivo e favorecer o aparecimento de deficiências secundárias e comportamentos estereotipados. Esses comportamentos estereotipados ou maneirismos são frequentemente observados em crianças com cegueira congênita. Porém, também são encontrados em crianças com baixa visão, principalmente naquelas que recebem pouca estimulação ambiental e, por este motivo, não utilizam seu corpo para explorar o ambiente nem suas mãos para manipular objetos. Essas crianças, com pouca solicitação ambiental, podem desenvolver os comportamentos de auto-estimulação, caracterizados como movimentos sem função, como balanceios corporais, movimentos rítmicos com as mãos realizando toques repetitivos sobre o próprio corpo, superfícies ou objetos, movimentos com a cabeça e fala fora de um contexto, entre outros.

Geralmente, a deficiência visual sem uma intervenção oportuna pode causar um empobrecimento das vivências pessoais, prejudicando as experiências sensoriomotoras, a manipulação e a exploração dos objetos, gerando atrasos na aquisição das habilidades que são mediadas pela visão.

Objetivos

A intervenção precoce em crianças com visão subnormal visa a criar condições de favorecimento para

o pleno desenvolvimento das potencialidades de cada criança na faixa etária de 0 a 3 anos. Tem como princípio básico a atuação nos períodos de sensibilidade crítica para o seu desenvolvimento neuropsicomotor. Visa ainda à criação de um ambiente rico em estímulos adequados, dando-lhe a oportunidade de desenvolver e integrar todas as áreas do desenvolvimento.

Intervenção

A intervenção precoce em crianças com baixa visão destaca-se como sendo de importância fundamental, pois tem um caráter preventivo, ou seja, previne o aparecimento de deficiências secundárias. Na criança vidente, a visão é o agente desencadeador da motivação para a realização de movimentos e ações. A criança com deficiência visual necessita de intervenção para que sejam nela despertados o desejo, a curiosidade e a motivação para agir sobre o ambiente. Ela é importante ainda porque acontece no período em que ocorrem as maiores e mais significativas mudanças no desenvolvimento da criança, nos períodos mais curtos de tempo. Criança e família têm valor central na intervenção precoce.

A intervenção precoce inicia-se com a avaliação da criança. Essa avaliação deve combinar a avaliação funcional da visão e a avaliação do desenvolvimento global da criança, utilizando procedimentos formais e a observação do comportamento. É um processo dinâmico, realizado por equipe interdisciplinar, em situações lúdicas e de acordo com o perfil do desenvolvimento da criança.

A programação da habilitação é individualizada, de acordo com o resultado da avaliação, considerando as áreas do desenvolvimento que se encontram alteradas e as potencialidades de cada criança. Utilizam-se estratégias criando condições para o pleno desenvolvimento das capacidades da criança, prevenindo futuros déficits. Abrange todas as áreas do desenvolvimento infantil.

Os recursos utilizados são praticamente infinitos, pois a criança está em constante transformação, modificando as suas necessidades. O principal recurso utilizado é a atividade do brincar, mas principalmente o brincar participativo e prazeroso. Essa atividade é proposta de acordo com o perfil do desenvolvimento da criança. Adaptações como contraste, textura, odores, sons são necessárias em alguns materiais. O ambiente também poderá sofrer modificações de acordo com a patologia, os sinais e os sintomas, como no caso de crianças com fotofobia, que necessitam de ambiente pouco iluminado para que possam ser

motivadas para o olhar. Em crianças com glaucoma, por exemplo, é preciso utilizar luz direta sobre o material a ser manipulado, ambiente pouco iluminado e objetos com pouca reflexibilidade.

As orientações fornecidas às famílias baseiam-se nas características e nas necessidades de cada criança. Orientações específicas estão sempre de acordo com o contexto socioeconômico e cultural em que está inserida a criança. As orientações fundamentam-se no desenvolvimento neuropsicomotor normal da criança, permitindo que utilize funcionalmente a visão e vivencie todas as etapas do desenvolvimento.

A intervenção precoce segue alguns princípios básicos:

- Estimular a eficiência visual.
- Favorecer o uso funcional da visão em todas as situações do dia-a-dia, por menor que seja o resíduo visual.
- Favorecer o estabelecimento da relação mãe-criança.
- Proporcionar atividades funcionais que integrem as sensações captadas pelos órgãos dos sentidos com as funções psicomotoras.
- Criar condições para a construção do universo sensoriomotor.

Considerações finais

A intervenção precoce em crianças com visão subnormal, visando ao desenvolvimento máximo da visão, requer longo tempo de seguimento, muita dedicação e grande colaboração entre pais e terapeutas. O primeiro passo é a formação do vínculo com a família, estabelecendo uma parceria, com um fim único – favorecer o desenvolvimento da criança e o uso funcional da visão.

SUMMARY

Early intervention in the child with low vision

The present work discusses the development of vision considering the environmental and neurological maturation factors. It contemplates the low vision children's development characteristics and the areas of the development that can be committed for visual alterations. It presents an approach of the occupational therapy performance in early intervention, relating the fundamental presuppositions for intervention with those children.

Keywords

Low vision, early intervention, occupational therapy.

Referências

1. Temporini ER & Kara-José N. Níveis de prevenção de problemas oftalmológicos: propostas de investigação. *Arq Bras Oftal*, 58:189-92, 1995.
2. Botega MBS & Gagliardo HGRG. Intervenção precoce na deficiência visual: o que fazemos? *Revi Soc Bras Fonoaudiol*, 2(Supl.1):46-50, 1998.
3. Sanchez PA. Deficiencias visuales y psicomtricidade: teoria y practica. Organización Nacional de Ciegos Españoles, 1994, 255p.
4. Sonksen PM, Petrie A, Drew KJ. Promotion of visual development of severely visually impaired babies: evaluation of a developmentally based programe. *Dev Med Child Neurol*, 33:320-35, 1991.
5. Gagliardo HGRG & Gonçalves VMG. Proposta metodológica para detecção de alterações no comportamento visual de lactentes. *Arq Bras Oftal*, 63:59, 2000.
6. Hyvärinen L. Considerations in evaluation and treatment of the child with low vision. *Americ J Occupational Therapy*, 59:891-7, 1995.
7. Brandão JS. Desenvolvimento psicomotor da mão. Rio de Janeiro, Enelivros, 1984, 453p.
8. Ciancia AO, Fiondella AM, Penerini YP. La estimulación temprana en oftalmología. *Arq Bras Oftal*, 49:147-9, 1986.
9. Wiesel TN. The postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. (Nobel Lecture). *Biosci Rep*, 2:351-77, 1982.
10. Lipsitt LP. Learning in infancy: cognitive development in babies. *J Pediatr*, 109: 172-82, 1986.
11. Vilanova LCP. Aspectos neurológicos do desenvolvimento do comportamento da criança. *Rev Neurociências*, 6:106-10, 1998.
12. Hyvärinen, L. La vision normal y anormal en los niños. Madrid, Organización Nacional de Ciegos Españoles, 1988, 92p.
13. Alves MR & Kara-José N. O olho e a visão. Rio de Janeiro, Vozes, 1996, 151p.
14. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neurophych*, 28:517-27, 1990.
15. Diament AJ. Exame neurológico do lactente. In: Diament AJ & Cypel S. *Neurologia infantil*. 3. ed., São Paulo, Atheneu, 1996, pp. 35-62.
16. Jan JE, Sikanda A, Groenveld M. Habilitation and rehabilitation of visually impaired and blind children. *Pediatrician*, 17:202-97, 1990.
17. Gonçalves VMG & Gagliardo HGRG. Aspectos neurológicos do desenvolvimento do lactente com baixa visão. *Temas sobre Desenvolvimento*, 7:33-9, 1998.

Endereço para correspondência:

Heloisa G. R. Gardon Gagliardo
 Centro de Estudos e Pesquisas em Reabilitação "Prof. Dr. Gabriel de O. S. Porto" – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
 Av. Adolfo Lutz, s/n
 Cidade Universitária Zeferino Vaz
 CEP 13084-880 – Campinas, SP

Metástases Cerebrais

Adrialdo José Santos¹

Clélia Maria Ribeiro Franco¹

Lia Raquel Rodrigues Borges¹

Suzana Maria Fleury Malheiros²

Alberto Alain Gabbai³

RESUMO

As metástases cerebrais ocorrem comumente em pacientes com câncer. A frequência dessa complicação está aumentando em decorrência do tratamento mais agressivo do câncer, bem como do uso de métodos de neuroimagem que permitem um diagnóstico mais preciso. Com o melhor controle dos tumores primários, permitido pelos tratamentos atuais, a importância do tratamento dessas metástases é óbvia. Os principais objetivos do tratamento são melhorar os déficits neurológicos e aumentar a expectativa e a qualidade de vida. Os autores revisam as manifestações clínicas, o diagnóstico e as principais opções para o tratamento das metástases cerebrais.

Unitermos: Metástases intracranianas, cirurgia, radioterapia, tratamento clínico.

Introdução

O tempo e a qualidade de vida dos pacientes oncológicos têm aumentado sensivelmente com os tratamentos atuais. Contudo, o aumento na sobrevida tem algumas conseqüências, como, por exemplo, o fato de as complicações metastáticas serem cada vez mais frequentes. Neste contexto, as metástases intracranianas ainda são consideradas a complicação neurológica mais frequente e temível, pois são responsáveis por sintomas incapacitantes ou por morte precoce e, muitas vezes, implicam a desistência do tratamento sistêmico por alguns médicos. As metástases intracranianas ocorrem mais comumente nas fases avançadas do câncer, mas podem ser a primeira manifestação de um tumor primário desconhecido^{1,2}. Seu diagnóstico precoce é importante para promover

não apenas maior sobrevida, mas também para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Estima-se que cerca de 20% a 25% dos pacientes com câncer desenvolvam metástases cerebrais. Estudos baseados em necropsias estimam a ocorrência das metástases intracranianas (MIC) em até 25% dos pacientes que morreram de câncer^{1,3}. As MIC podem localizar-se no parênquima (hemisférios cerebrais, cerebelo, tronco encefálico) ou nas meninges (dura-máter e leptomeninges). Nesta revisão, serão discutidas as metástases intraparenquimatosas, que chamaremos de metástases cerebrais, por ser este o termo mais consagrado pelo uso. As metástases cerebrais representam 2/3 das MIC, podendo ser únicas ou múltiplas. Alguns tumores, como o melanoma, geralmente produzem metástases múltiplas, enquanto outros, como o carcinoma de

¹ Pós-graduandos da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Responsável pelo Setor de Neuro-oncologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

mama, mais frequentemente originam uma única lesão. O termo metástase cerebral solitária implica a ausência de qualquer outra lesão metastática conhecida, enquanto o termo metástase cerebral única indica que há uma única lesão cerebral independentemente da existência de metástases sistêmicas⁴.

Os tumores primários que mais frequentemente evoluem com metástases para o sistema nervoso central (SNC) em adultos são o carcinoma bronco-gênico (principalmente o carcinoma de pequenas células e o adenocarcinoma), o câncer de mama, o carcinoma renal, o melanoma e as neoplasias malignas do trato gastrointestinal, embora até 10% das metástases cerebrais tenham origem primária desconhecida^{2,3}. Outros tumores como o carcinoma de próstata, ovário, testículo e o linfoma de Hodgkin raramente apresentam metástases cerebrais³. Nos pacientes com idade inferior a 21 anos, as metástases originam-se principalmente dos sarcomas (sarcoma osteogênico, rabdomiossarcoma e sarcoma de Ewing) e dos tumores de células germinativas^{1,3}.

A maioria das metástases cerebrais ocorre por disseminação hematogênica, principalmente pela circulação arterial e, em alguns casos, pode ocorrer pelo sistema venoso por meio do plexo venoso vertebral (plexo de Batson)^{1,5}. A distribuição das metástases é aproximadamente proporcional ao fluxo sanguíneo cerebral e isto é observado pelo predomínio das lesões nos lobos frontal e parietal⁵. De modo geral, aproximadamente 80% das metástases cerebrais localizam-se nos hemisférios cerebrais, 15% no cerebelo e 5% no tronco cerebral. A fossa posterior é acometida preferencialmente por lesões originadas dos tumores pélvicos^{1,5}.

As metástases localizam-se preferencialmente na região de transição córtico-subcortical, que é uma interface bem vascularizada, denominada “zona de fronteira” (*watershed*) ou de circulação terminal. Isto sugere que microêmbolos se estabeleçam nos capilares distais das artérias superficiais⁶.

Manifestações clínicas

Os tumores cerebrais metastáticos manifestam-se com os mesmos sinais clínicos dos tumores intracranianos primários, distinguindo-se destes por sua evolução mais rápida, geralmente subaguda, em dias ou poucas semanas. Geralmente, essa evolução clínica mais rápida deve-se, entre outros fatores, ao intenso edema perilesional³. Os sintomas progressivos de aumento da pressão intracraniana (cefaléia, alteração

do nível de consciência), alterações de comportamento, sinais neurológicos focais e crises epiléticas são as manifestações clínicas habituais dos processos metastáticos cerebrais. Cerca de 10% dos casos têm apresentação brusca, apoplética, secundária à hemorragia intratumoral, constituindo as chamadas “síndromes pseudovasculares”⁴. A hemorragia espontânea pode ocorrer em qualquer tipo de neoplasia metastática, sendo mais freqüente no melanoma, no carcinoma renal e no coriocarcinoma (os quais apresentam invasão vascular)³. Uma complicação precoce das metástases cerebrais é a hidrocefalia obstrutiva que, se não tratada a tempo, é seguida de rápida deterioração clínica e óbito. Alterações comportamentais são observadas em até 30% dos pacientes⁴.

Diagnóstico

A maioria das metástases cerebrais aparece como lesões arredondadas, com realce difuso ou anelar, tipicamente circundadas por intenso edema perilesional, o qual não guarda proporção com o tamanho da lesão. O efeito expansivo também é variável e, nos casos de apresentação aguda com hemorragia intratumoral, esta pode dificultar o diagnóstico de neoplasia subjacente³. Os principais métodos de neuroimagem para o diagnóstico de metástases cerebrais são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética contrastadas. Têm sido descritas variações de técnica, como, por exemplo, o uso de contraste em doses maiores do que o habitual, bem como o aumento do intervalo de tempo entre a injeção do contraste e a aquisição da imagem, com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica desses métodos. A ressonância magnética com gadolínio é considerada o método de escolha para avaliação das lesões suspeitas, sendo especialmente útil nos pacientes com imagem tomográfica duvidosa ou em localização que não é bem visibilizada pela tomografia (por exemplo, fossa posterior)^{7,8}. Além disso, a ressonância pode fornecer melhores informações com relação à localização anatômica, à diferenciação e ao número de lesões e também evita o risco de anafilaxia pelo contraste iodado. Entretanto, em algumas situações como nos casos de hemorragia aguda ou envolvimento metastático da calota craniana, a tomografia computadorizada tem melhor resolução^{3,4,7,8}.

Na maioria dos pacientes com história conhecida de câncer, a certeza de que uma lesão cerebral única, apresentando realce, corresponda a uma metástase gira em torno de 90%³. Contudo, há exceções e, portanto, uma lesão não deve ser classificada como

metastática sem a definitiva comprovação histopatológica^{3,4}. Também vale ressaltar que lesões de natureza diversa podem ter aspecto radiológico sugestivo de metástase. Como exemplos podem ser citados os processos inflamatórios e infecciosos (granulomas, abscessos), vasculares (hemorragias em reabsorção, infartos) e neoplasias cerebrais primárias, que podem ocorrer mesmo nos pacientes com câncer sistêmico conhecido^{3,4,8}.

Por outro lado, pacientes sem diagnóstico prévio de câncer podem apresentar sintomas neurológicos e achados de neuroimagem sugestivos de metástases. Esses casos constituem um desafio para o diagnóstico, devendo ser cuidadosamente abordados. O exame clínico minucioso pode detectar tumores primários do reto, dos testículos, da próstata, da mama, dos linfonodos e da pele (melanoma). Como muitas das metástases cerebrais originam-se no pulmão e como também é freqüente o acometimento concomitante desse órgão na maioria das neoplasias, deve-se dar especial atenção ao tórax. Neste caso, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e citologia do escarro, estendendo-se a investigação com tomografia, ressonância, broncoscopia com lavado e biópsia nos casos suspeitos⁴. O mapeamento ósseo também pode detectar lesões metastáticas, eventualmente acessíveis para biópsia. A tomografia de abdome e pelve pode ser útil para o diagnóstico de carcinoma renal e de outras neoplasias abdominais. Exames relativamente simples, como a pesquisa de sangue oculto nas fezes, podem fornecer informações relevantes e direcionar a investigação clínica. Marcadores bioquímicos, como CEA, alfa-fetoproteína e CA 125, podem ser úteis na pesquisa de tumores embrionários. Nas mulheres, recomenda-se especial atenção à possibilidade de carcinoma de mama, indicando-se a realização de mamografia. Se após extensa investigação não for encontrado o tumor primário e se a lesão cerebral for acessível à cirurgia, indica-se a sua exérese para diagnóstico e eventual tratamento⁴. No caso de lesões múltiplas ou quando a lesão única for de difícil acesso, a biópsia por estereotaxia pode ser mais adequada, embora exista o risco de disseminação tumoral ao longo do trajeto da agulha utilizada nesse procedimento^{8,9}.

Tratamento

A literatura disponível sobre a história natural das metástases cerebrais sugere uma sobrevida mediana em torno de 7 semanas, quando as lesões sintomáticas não são tratadas⁴, com óbito geralmente decorrente de aumento da pressão intracraniana e conseqüente

herniação cerebral produzindo compressão do tronco, ou de intercorrências clínicas (distúrbios metabólicos e infecciosos). Todas as evidências disponíveis, até o momento, indicam que a sobrevida é maior e com melhor qualidade de vida se as metástases cerebrais forem tratadas^{3,4,8}.

O tratamento das metástases cerebrais compreende duas etapas fundamentais: o tratamento sintomático e o específico. O primeiro visa à estabilização do paciente crítico e inclui o controle da pressão intracraniana (com uso de corticosteróides e/ou de agentes hiperosmolares) e o tratamento de eventuais crises epiléticas, dos distúrbios metabólico e infeccioso, bem como dos estados de hipercoagulabilidade que podem acompanhar alguns tipos de câncer^{1,3,10,11}.

Com o paciente em situação estável, o tratamento específico dependerá do número e da localização das lesões, do diagnóstico e do estadiamento do tumor primário, bem como do comportamento biológico da neoplasia primária.

Tratamento sintomático

Os corticosteróides constituem o primeiro tratamento para os pacientes com metástases cerebrais desde 1960^{4,8}. A melhora clínica é usualmente evidente dentro de 24 a 48 horas após o início da corticoterapia e dá-se preferência ao uso da dexametasona na dose de 16 mg/dia, em doses fracionadas, ou mesmo doses maiores, quando não há resposta significativa em 48 horas. Embora se acredite que essa melhora seja decorrente da redução do edema cerebral, o exato mecanismo de ação ainda é desconhecido. Tem sido sugerido que essa melhora esteja relacionada com alterações no metabolismo celular^{8,12}. O tratamento específico deve ser então instituído, com redução progressiva do corticosteróide até a mínima dose possível. Os efeitos colaterais do uso de corticosteróides incluem o risco de desenvolvimento ou agudização de úlceras pépticas, alterações metabólicas (por exemplo, hiperglicemia), miopatia, hipertensão arterial, síndrome de Cushing, distúrbios do sono, ganho ponderal, psicose, tremores, bem como infecções oportunistas. Também é conhecida a potencial interação da dexametasona com a fenitoína, recomendando-se a monitorização dos níveis séricos de fenitoína nos pacientes que estejam usando essa associação⁸.

Os pacientes com metástases cerebrais podem requerer o uso de drogas antiepiléticas (DAE) para tratamento ou para profilaxia de crises epiléticas.

Alguns autores sugerem que os pacientes com metástases de melanoma têm maior risco de crises, devendo receber DAE profilaticamente⁸. Entretanto, o uso dessas drogas nos pacientes que não apresentaram crises ou que ainda não foram submetidos à cirurgia é muito controverso. Quando o uso é indicado, a fenitoína é a primeira droga de escolha devido à disponibilidade de uso endovenoso e seu menor efeito sedativo. Contudo, há relatos de síndrome de Stevens-Johnson após a radioterapia, em pacientes que usavam fenitoína^{8,13}. Já foi demonstrado *in vitro* que a fenitoína pode estimular a proliferação linfocitária e, por outro lado, a radioterapia pode diminuir a atividade dos linfócitos T supressores. Deste modo, esses dois fatores poderiam explicar o efeito sinérgico da radioterapia e da fenitoína, aumentando a incidência da síndrome de Stevens-Johnson⁸.

Muitos pacientes com câncer apresentam distúrbios de coagulação e a complicação mais freqüente é a tromboflebite, com ou sem embolia pulmonar¹⁰, tornando necessário, nestes casos, o tratamento profilático e, eventualmente, a anticoagulação. Vale ressaltar que a incidência de hemorragia intratumoral não é maior nos pacientes com tumores cerebrais primários ou metastáticos em uso de anticoagulantes do que naqueles que não os estejam usando¹⁰.

Tratamento específico

As opções de tratamento para os pacientes com metástases cerebrais incluem o uso de quimioterapia, radioterapia de encéfalo total ou localizada, cirurgia convencional e radiocirurgia. Para os pacientes com metástase cerebral única, a ressecção cirúrgica permanece como importante opção terapêutica^{4,8}. As vantagens da cirurgia incluem a possibilidade de estabelecer ou confirmar o diagnóstico, melhorar os déficits neurológicos e permitir o controle local do tumor^{4,8}. Além disto, com os avanços cirúrgicos ocorridos nos últimos anos, tem-se observado considerável redução da morbidade. Exemplos destes avanços incluem o uso de métodos que permitem melhor localização do tumor como ultrassonografia, tomografia de crânio e ressonância magnética intraoperatórias e também a utilização de exames funcionais que possibilitam a identificação de áreas eloqüentes como o córtex motor primário, diminuindo assim as seqüelas neurológicas⁸. O tratamento clássico da metástase cerebral única consiste na ressecção cirúrgica seguida de radioterapia, proporcionando uma sobrevida mediana de 40 semanas, a qual é significativamente maior que as 15 semanas obtidas com radioterapia como tratamento único^{8,14,15}. O aumento

da sobrevida observado nos pacientes com metástase única submetidos a tratamento cirúrgico tem entusiasmado alguns neurocirurgiões a considerar a possibilidade de cirurgia nos pacientes com metástases múltiplas, o que é particularmente útil no caso de lesões radiorresistentes como as do melanoma e dos carcinomas de cólon e rim^{4,8}. De modo geral, preconiza-se a cirurgia para pacientes com até 3 lesões⁴.

A radioterapia externa convencional é indicada classicamente para os pacientes com múltiplas metástases ou com metástase única associada a doença sistêmica disseminada. O esquema padronizado pela maioria dos serviços consiste em radiação externa de megavoltagem com dose total variando de 30 a 45 Gy. Têm sido descritas variações de dose e de fracionamento, mas, excetuando-se os esquemas ultrarápidos de altas doses, os quais são associados com maior morbidade e recidiva precoce, ainda não foram demonstradas diferenças significativas nestes esquemas^{4,8,16}. A sobrevida mediana proporcionada pela radioterapia é de 3 a 6 meses e cerca de 10 a 15% dos pacientes sobrevivem além do 1º ano⁴. Entretanto, vale ressaltar que, como a maioria dos pacientes com metástases cerebrais morre em função da progressão sistêmica da doença, a sobrevida não deve ser o único parâmetro considerado para a avaliação da eficácia da radioterapia, devendo ser analisados outros fatores, como controle local da doença e tempo livre de sintomas neurológicos^{4,8,16-18}.

A radioterapia localizada com fonte externa (radiocirurgia estereotáxica ou *gamma-knife*) ou com uso de implantes (braquiterapia) consiste numa opção terapêutica que vem ganhando força nos últimos anos⁴. Estas modalidades de radioterapia objetivam a utilização de uma dose focal de radiação, concentrando-a no alvo e diminuindo os efeitos nos tecidos adjacentes. É uma opção para as lesões inacessíveis cirurgicamente e as metástases são o alvo preferencial para esta modalidade de tratamento porque têm formato aproximadamente esférico e geralmente não invadem os tecidos vizinhos. A radiocirurgia é geralmente bem tolerada, embora sejam descritos efeitos colaterais como náuseas e vômitos em pacientes com tumores na região do IV ventrículo^{4,8}. Ainda não há consenso sobre a eficácia da radiocirurgia em relação à cirurgia convencional, sendo recomendada para pacientes com lesões de difícil acesso e de pequeno tamanho. Os critérios que indicam melhor prognóstico com a radiocirurgia são a presença de lesão única, índice de Karnofsky maior que 70 e ausência de doença sistêmica disseminada^{19,20-24}.

A braquiterapia consiste no implante de fontes de radiação que podem ser de alta e baixa dosagem de Iodo 125. Os de baixa dosagem são implantados sob craniotomia enquanto os de alta são colocados temporariamente por meio de extereotaxia⁸. Até o momento, a braquiterapia tem lugar limitado no tratamento das metástases cerebrais, ficando reservada para os pacientes que esgotaram outras possibilidades terapêuticas⁸.

O comportamento biológico da neoplasia também deve ser considerado, pois alguns tumores são mais radiosensíveis que outros, como descrito por Cairncross *et al.*¹⁶. Segundo estes autores, as metástases cerebrais dos carcinomas de mama e pulmão apresentam boas respostas clínica e tomográfica à radioterapia. Já os pacientes com metástases de melanoma, carcinoma renal e de cólon, embora tenham uma aparente melhora com a radioterapia e com o uso de corticosteróides, geralmente não apresentam resposta tomográfica evidente. De modo geral, a radioterapia é paliativa em 66% a 75% dos casos e critérios tomográficos mostram melhora em 50% a 60% dos pacientes. Os tumores de menor tamanho respondem melhor e a presença de mais de três lesões confere prognóstico mais reservado⁴.

Ainda há outras questões controversas com relação à radioterapia, como uso de radiação profilática, reirradiação, uso de radioproterores e de medicações sinérgicas.

Em alguns serviços, utiliza-se a radioterapia cerebral profilática para os pacientes com diagnóstico de carcinoma pulmonar de pequenas células, que ainda não apresentaram metástases cerebrais, baseando-se no fato de que este tumor é radiosensível. Recentemente foram revisados 11 estudos realizados sobre essa questão e não foi demonstrado aumento da sobrevida, embora a maioria dos estudos descreva menor taxa de ocorrência de metástases para o sistema nervoso central⁸.

Apesar de muito freqüentemente os pacientes não sobreviverem tempo suficiente para a observação de manifestações clínicas tardias induzidas pela radioterapia, há relatos de neurotoxicidade tardia nos pacientes que alcançaram maior sobrevida. DeAngelis *et al.*²⁵ relataram a ocorrência de complicações tardias induzidas pela radioterapia em pacientes que estavam aparentemente “curados” e que receberam doses de radioterapia variando entre 2.500 e 3.900 cGy. Entre as alterações descritas, há relatos de demência progressiva, ataxia e incontinência urinária.

Na maioria dos serviços, associam a radioterapia ao uso de corticosteróides. Estes, além de influen-

ciarem na melhora clínica dos pacientes, também reduzem os efeitos colaterais da radioterapia, como náuseas e cefaléia, melhorando, assim, a qualidade de vida dos pacientes⁸.

Classicamente, admite-se que uma das grandes limitações da quimioterapia para o tratamento de metástases cerebrais é o fato de que as drogas comumente utilizadas não ultrapassariam a barreira hematoencefálica (BHE). Entretanto, há relatos de alterações na BHE nos tumores metastáticos e de penetração das drogas antineoplásicas nessas lesões^{26,27}. Vários estudos prospectivos têm relatado resultados favoráveis de quimioterapia como tratamento primário para metástases cerebrais em pacientes com carcinomas de mama, adenocarcinoma e carcinoma pulmonar de pequenas células, neoplasia trofoblástica gestacional e de tumores germinativos^{26,27}. Contudo, esses resultados ainda não foram observados em estudos randomizados. As evidências de potencial valor da quimioterapia incluem a medida da concentração das drogas antineoplásicas nas metástases, mostrando que níveis citotóxicos podem ser alcançados^{26,27}. Também vale ressaltar que as metástases comumente surgem em fases avançadas do câncer, quando muitas vezes já há resistência aos antineoplásicos de primeira linha, de modo que a resposta esperada é sempre menor e, além disso, muitos tumores apresentam metástases para o sistema nervoso central, como o melanoma e o carcinoma renal, que são, geralmente, resistentes aos quimioterápicos de primeira linha²⁷.

Retratamento

Nos pacientes com doença sistêmica controlada, a recorrência de metástases cerebrais previamente tratadas é relativamente comum⁸ e seu tratamento é especialmente difícil. Todos os dados referentes a essa questão são baseados em estudos retrospectivos. A reirradiação externa paliativa oferece uma sobrevida de 2 a 4 meses e, quando possível, a radiocirurgia proporciona melhor controle local da doença⁸. Em casos selecionados, uma nova cirurgia também pode ser útil^{28,29}. A braquiterapia também pode ser uma opção, mas seu valor ainda não foi estabelecido⁸.

Cuidados terminais

A despeito de todos os avanços no tratamento das metástases cerebrais, o prognóstico desses pacientes permanece reservado, com sobrevida global em torno

de 12 meses⁸. Com relação aos cuidados terminais, o tratamento sintomático é fundamental, dando-se importância ao controle do edema cerebral e das crises epiléticas. Muitos pacientes têm doença disseminada sistemicamente e podem requerer analgesia para controle da dor, devendo-se ressaltar que os pacientes com metástases cerebrais são geralmente mais sensíveis aos opióides, podendo apresentar sonolência ou quadro confusional em decorrência da analgesia⁸.

SUMMARY

Brain metastases

Brain metastases are common in cancer patients. The frequency of this complication seems to be raising as a result of more aggressive treatment of cancer as well more accurate diagnosis by use of neuroimaging methods. The clinical relevance of the treatment becomes evident with the development of effective therapeutic approaches to control the primary tumor. The main purpose of the treatment is to reverse neurological deficits and to increase survival, besides improving quality-of-life. The authors review the clinical manifestations, diagnosis and the main treatment options for brain metastases.

Keywords

Intracerebral metastases, surgery, radiotherapy, clinical management.

Referências

- Patchell AR. Metastatic brain tumors. In: Brain tumors in adults. Black PM, Wen PY (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, pp. 95-9.
- Nguyen LN, Maor MH, Oswald MJ. Brain metastases as the only manifestation of an undetected primary tumor. *Cancer*, 83:2181-4, 1998.
- Thapar K, Laws ER. Tumores Del Sistema Nervioso Central. In: *Oncologia Clínica*. Murphy GP, Lawrence W (eds.). American Cancer Society, Washington, 1995, pp. 424-62.
- Posner JB. Intracranial metastases. In: *Neurologic complications of cancer*. Posner JB (ed.). FA Davis Company, Philadelphia, 1995, pp. 77-110.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of Brain Metastases. *Arch Neurol*, 45:741-4, 1988.
- Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastases in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer*, 77:1551-5, 1996.
- Yokoi K, Kama N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer. A comparison of CT and MRI. *Chest*, 115:714-9, 1999.
- Davey P. Brain metastases. *Curr Probl Cancer*, 23:59-98, 1999.
- Karlsson B, Ericson K, Kihlstrom L, Grane P. Tumor seeding following stereotactic biopsy of brain metastases. *J Neurosurgery*, 87:327-30, 1997.
- Posner JB. Supportive care agents and their complications. In: *Neurologic complications of cancer*. Posner JB (ed.). FA Davis Company, Philadelphia, 1995, pp. 59-74.
- Cohen N, Strauss R, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analyses. *J Clin Oncol*, 6:1621-4, 1988.
- Chumas GH, Condon B, Oluoch-Olunya D, Griffiths S, Hadley D et al. Early changes in peritumorous oedema and contralateral white matter after dexamethasone: a study using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:590-5, 1997.
- Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lynch JW. Steevens-Johnsons syndrome resulting from whole - Brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol*, 19:32-4, 1996.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 322:494-500, 1990.
- Vecht CJ, Haaxma - Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JHC et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*, 33:583-90, 1993.
- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol*, 7:529-41, 1980.
- DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmell DW, Galicich JH et al. The role of post-operative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*, 24:798-805, 1989.
- Sause WT, Crowley JJ, Morantz R, Rotman M, Mowry PA et al. Solitary brain metastases: results of an RTOG / SWOG protocol evaluation surgery + RT versus RT alone. *Am J Clin Oncol*, 13:427-32, 1990.
- Laing RW, Warrington AP, Hines F, Graham JD, Brada M. Fractionated stereotactic external beam radiotherapy in the management of brain metastases. *Eur J Cancer*, 29:1387-91, 1993.
- Lavine SD, Petrovich Z, Cohen - Gadol AA, Masri LS, Morton DL et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome and complications. *Neurosurgery*, 44:59-66, 1999.
- Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, Bohlen M et al. Patient selection criteria for the treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*, 40:73-86, 1998.
- Alexander III E, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*, 87:34-40, 1995.
- Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiv A, Hassenbush SJ et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg*, 84:748-54, 1996.
- Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermont MW, Chang S et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 43:549-58, 1999.
- DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-Induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 39:789-96, 1989.

26. Malacarne P, Santini A, Maestri A. Response of brain metastases from lung cancer to systemic chemotherapy with carboplatin and etoposide. *Oncology*, 53:210-3, 1996.
27. Siegers HP. Chemotherapy for brain metastases: recent developments and clinical considerations. *Cancer Treat Ver*, 17:63-76, 1990.
28. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analyses of 109 patients with non-small cell lung cancer. *Cancer*, 76:765-73, 1995.
29. Sundaresan N, Sachden VP, DiGiacinto GV, Hugges JEO. Reoperation for brain metastases. *J Clin Oncol*, 6:1625-9, 1988.

Endereço para correspondência:

Adrialdo José Santos
Disciplina de Neurologia
Escola Paulista de Medicina – Unifesp
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: ajsnoncology@hotmail.com

Neuroesquistossomose

Sandro Luiz de Andrade Matas¹

RESUMO

A neuroesquistossomose é uma complicação ectópica da esquistossomose, sendo cada vez mais relatada na literatura médica. Tal fato ocorre porque a incidência dessa complicação neurológica oscila entre 0,4% a 3% dos pacientes com esquistossomose e no Brasil há cerca de 16 milhões de esquistossomóticos. A forma de apresentação clínica da neuroesquistossomose mansônica varia com o estágio de evolução da esquistossomose. Na forma intestinal e hepatointestinal, o comprometimento raquimedular é mais freqüente. Já a neuroesquistossomose encefálica ocorre mais freqüentemente nos pacientes com hipertensão portal e/ou pulmonar. O diagnóstico diferencial faz-se principalmente com as doenças inflamatórias e infecciosas crônicas do SNC, principalmente quando o quadro de mielomeningorradiculite está presente: neurocisticercose raquimedular, paraparesia espástica tropical, meningite eosinofílica etc. O exame de LCR apresenta como alteração aumento de células, em geral de 100 a 400 células por mm³, proteína discretamente aumentada, diferencial linfomonocitário predominante com presença de eosinófilos e reações imunobiológicas positivas para *Schistosoma mansoni*. A eficácia do tratamento está diretamente relacionada ao diagnóstico precoce. Quanto mais cedo iniciar o tratamento específico, maior será a chance de recuperação. Este tratamento baseia-se na utilização de vermífico associado a corticoesteróides por um período de 7 a 15 dias. no entanto, não são possíveis. São sugeridos aprimoramentos metodológicos para estudos futuros sobre essa questão.

Unitermos: Esquistossomose, *Schistosoma mansoni*, neuroesquistossomose.

Introdução

Embora a esquistossomose não seja caracteristicamente uma parasitose intestinal, nem adquirida pela via gastrointestinal, pois é uma parasitose vascular, ela é estudada dentro do grupo das enteroparasitoses por causar importantes alterações vasculares no sistema porta do aparelho digestivo gastrointestinal¹. O comprometimento neurológico do sistema nervoso central (SNC) constitui afecção ectópica da doença segundo definição proposta por Faust *et al.*².

Existem três espécies principais que acometem o SNC do homem: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematium* e *Schistosoma mansoni*. O acometimento do SNC pode manifestar-se principalmente como quadro encefálico, meníngeo, mielítico (cone e epicone medular na maioria das vezes), pseudotumoral granulomatoso e mielomeningorradiculítico.

A espécie *Schistosoma mansoni*, a única presente em nosso meio, foi provavelmente trazida da África com o tráfico negreiro. As áreas de maior endemicidade situam-se nos estados do nordeste e Minas

Gerais, existindo focos em quase todos os estados do Brasil, ocasionados pelo grande fluxo migratório aqui existente³.

A via de infestação do homem faz-se pela penetração das cercárias através da pele, quando o indivíduo toma contato com água infestada por estas. A cercária diferencia-se em esquistossômulo que ganha a corrente sanguínea, desenvolvendo a forma adulta já no sistema porta-hepático, onde acasala e, a partir do 37º dia, começa a oviposição¹.

O comprometimento do sistema nervoso está na dependência da presença dos ovos ou dos vermes adultos nos parênquimas cerebral, medular ou no espaço subaracnóideo. O comprometimento encefálico, mais raro na esquistossomose mansônica, é mais freqüente na esquistossomose japônica. O *Schistosoma mansoni* alcança o cérebro quando há hipertensão portal, pois existe desvio do fluxo venoso intra-abdominal para o sistema da cava superior. Na circulação pulmonar, por *shunts* arteriovenosos pulmonares, o *Schistosoma mansoni* alcança a circulação sistêmica sendo embolizado para diversos

¹ Médico Doutor em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

órgãos, entre eles o encéfalo^{4,5}. Nestes casos, o diagnóstico faz-se tardiamente, não raro em achados de autópsia, quando o paciente está em fase terminal da doença. O comprometimento intracraniano também pode ser alcançado pela ampla comunicação do sistema venoso intra-abdominal com o plexo venoso vertebral e subaracnóideo. Como é avalvular, o sangue abdominal pode alcançar os seios venosos intracranianos. A favor dessa hipótese existem descrições anatomopatológicas de ovos de *Schistosoma mansoni* depositados em fileiras, em regiões próximas a grandes seios venosos^{6,7}.

O comprometimento mielomeningorradicular faz-se na fase intestinal e/ou hepatointestinal da doença, quando os ovos e/ou vermes adultos alcançam os plexos venosos vertebrais via plexo de Batson. Esse plexo foi estudado por Batson, em 1940, ao analisar as vias para as metástases do câncer de próstata. Batson observou que esse plexo é totalmente desprovido de válvulas e comunica o sistema venoso intra-abdominal com o vertebral. Assim, com o aumento da pressão venosa intra-abdominal, o sangue pode fluir livremente para o plexo venoso vertebral⁸.

Basicamente, a forma mielorradicular acomete o indivíduo jovem e produtivo. Nele, pela prensa abdominal, há um refluxo do sangue abdominal para o sistema venoso vertebral, carreando os ovos e/ou vermes para os vasos aí localizados. A partir disso, inicia-se o processo natural de exclusão dos ovos pela formação de granuloma de corpo estranho induzido pelo próprio ovo. Assim, o ovo alcança o espaço subaracnóideo ou o parênquima medular. No espaço subaracnóideo, começa um processo inflamatório do tipo imunoalérgico, com pleocitose por células linfomonocitárias, presença variável de eosinófilos e aumento das proteínas do líquido cefalorraquidiano (LCR).

Quando há formação de granuloma, instala-se um quadro clínico sugestivo de bloqueio do espaço subaracnóideo, parcial ou mesmo absoluto, originando líquido de estase com grande teor protéico. Esta forma é a mais freqüente, pois recebe diagnóstico inicial de processo expansivo intracraniano; por este motivo, há exploração cirúrgica e o diagnóstico faz-se por exame anatomopatológico do material extirpado^{6,9,10}.

A evolução desfavorável para óbito geralmente ocorre por complicações de origem infecciosa. Nesses casos, observamos, à necropsia, o comprometimento tanto meníngeo quanto mielofuncular mais freqüente nas porções baixas da medula espinhal (cone, epicone e região toracolombar)^{4,11,12}. O substrato anatomo-

patológico desse comprometimento fundamenta-se basicamente no encontro de granulomas verdadeiros, tendo no centro restos de ovos do *Schistosoma mansoni* em meninges e tecido parenquimatoso cerebral e/ou medular. Algumas vezes, há um fenômeno vascular do tipo vasculite ao redor dos ovos do *Schistosoma mansoni* sem processo granulomatoso, geralmente acompanhado de amolecimento medular resultante de infartos ocasionados pela vasculite.

O quadro clínico da neuroesquistossomose mansônica está relacionado mais freqüentemente com o comprometimento mielomeningorradicular em que predominam as seguintes queixas¹³⁻¹⁵:

- Paraparesia, na maioria das vezes, de evolução progressiva e, às vezes, paraplegia.
- Paraparestesia e hipoestesia principalmente em região selar (S1 a S5).
- Alterações esfinterianas vesical e retal, tanto com incontinência como retenções.
- Impotência sexual.

Este quadro, por vezes, é precedido por forte dor lombar baixa e relacionado a esforços físicos executados no dia anterior, tais como levantar peso, jogar bola, exercício abdominal, lavar roupa agachada, esforço evacuatório etc. Quase sempre há história de infestação recente – contato com água contaminada (lagoas de coceira) entre 6 meses a 1 ano do início da doença neurológica.

O diagnóstico de mielomeningorradiculite esquistossomótica deve ser lembrado sempre que houver o quadro neurológico descrito acima e antecedente epidemiológico para esquistossomose. O diagnóstico de esquistossomose clínica deve ser confirmado pelo exame protoparasitológico, reações sorológicas^{16,17} e, quando necessário, biópsia de valva retal. Portanto, o diagnóstico de neuroesquistossomose é feito pelo achado de esquistossomose e do distúrbio neurológico mielomeningorradicular característico. Sendo assim, distúrbios neurológicos, focais e encefálicos, causados por esquistossomose, quase sempre não são diagnosticados antes de intervenção cirúrgica. E essa intervenção só se realiza nos casos granulomatosos em que o diagnóstico prévio é o de processo expansivo tumoral intracraniano. Quando a neuroesquistossomose encefálica assumir outras formas de manifestação, o diagnóstico só será realizado por estudo anatomopatológico na eventual evolução para êxito letal do paciente.

As manifestações encefálicas são inespecíficas e estão relacionadas às mesmas alterações pato-

lógicas vistas nas porções raquimedulares. O paciente pode apresentar, além da forma pseudotumoral granulomatosa, meningite linfomonocitária com presença ou não de eosinófilos, manifestações vasculares isquêmicas ou hemorrágicas ocasionadas por fenômeno vasculítico, encefalite aguda e difusa etc.

No LCR, além das alterações imunoalérgicas, podemos realizar reações laboratoriais na tentativa de diagnosticar a neuroesquistossomose^{13,18}. Estes exames são ELISA, hemaglutinação indireta, reação de imunofluorescência indireta, reação periovular etc.^{13,19}. Todas as reações descritas visam à identificação de anticorpos anti-*Schistosoma mansoni* no LCR. Portanto, devemos levar em consideração que o conjunto das imunoglobulinas do LCR é oriundo do sangue. Testes muito sensíveis podem detectar frações de imunoglobulinas que passaram pela barreira hematoencefálica, mas não foram de produção intratecal. Atualmente, a reação que melhor satisfaz o conceito de sensibilidade e especificidade para neuroesquistossomose é a reação de imunofluorescência indireta, utilizando-se como substrato antigênico corte parafinado de verme adulto de *Schistosoma mansoni*, com conjugado fluoresceínico, o anti-IgM humano²⁰. Ao pensar no diagnóstico de neuroesquistossomose, não basta a coexistência de esquistossomose associada a sinais e sintomas de comprometimento neurológico, principalmente por tratar-se de doença crônica que, em regiões endêmicas, afeta grande parte da população.

Em áreas onde é alta a prevalência da esquistossomose, é previsível a concomitância dessa parasitose com outras doenças, incluindo as inflamatórias e/ou infecciosas do SNC. Para exemplificar essa possibilidade, citamos o trabalho de Andrade Filho *et al.*²¹ que relata a alta prevalência da paraparesia espástica tropical entre mulheres da Bahia, estado onde a esquistossomose é um grave problema de saúde. Essa mielopatia causa alterações no líquido cefalorraquidiano, assim como no exame neurológico, semelhantes à neuroesquistossomose. O agente etiológico é um retrovírus identificado pela sigla HTLV-I (Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I). Nesses casos, há aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, possibilitando a passagem de imunoglobulinas plasmáticas do soro para o líquido cefalorraquidiano^{22,23}. Portanto, essa passagem de anticorpos anti-*Schistosoma mansoni* para o líquido cefalorraquidiano não indica comprometimento do sistema nervoso pela esquistossomose, apesar de ser suficiente para poder positivar algumas reações muito sensíveis. A

possibilidade da concomitância dessa doença com esquistossomose sistêmica dificulta o diagnóstico diferencial, exigindo uma reação altamente específica para o diagnóstico da neuroesquistossomose.

Outra doença de alta prevalência no Brasil é a cisticercose, sendo a neurocisticercose (NC) sua complicação mais grave. Algumas vezes, o comprometimento do sistema nervoso da NC é raquimedular²⁴⁻²⁷. Nesses casos, o diagnóstico diferencial torna-se muito difícil, pois pode haver reações cruzadas nos testes laboratoriais^{28,29}.

Tratamento

O sucesso do tratamento depende de diagnóstico precoce sobre o acometimento neurológico. Ao contrário, quando o diagnóstico é tardio, podem ocorrer danos irreversíveis no SNC^{13,14,30}.

O praziquantel, na dosagem de 40 a 60 mg/kg em tomada única, associado com corticosteróides, proporciona melhora significativa, algumas vezes com recuperação completa do dano neurológico.

O albendazol, um derivado do grupo dos benzimidazólicos, é um anti-helmíntico de amplo espectro com ação tríplice: vermícida, ovícida e larvícida. Tem boa absorção por via intestinal, alcançando níveis plasmáticos em 3 a 4 horas da administração³¹. Atua interferindo no nível molecular, alterando a citoarquitetura por ligação aos microtúbulos (tubulin) intracelulares³². No entanto, sua utilização em esquistossomose permanece controversa na literatura³³⁻³⁶. É um anti-helmíntico recente, com poucos efeitos colaterais. Como na neurocisticercose³⁷, a dose recomendada situa-se entre 10 e 15mg/kg, dividida em três tomadas e associada a corticosteróides.

Prognóstico

A neuroesquistossomose é um problema de saúde pública. Basta lembrarmos que até recentemente essa patologia era considerada rara. Porém, a frequência do acometimento neurológico oscila entre 0,3% e 4% dos portadores de esquistossomose. No Brasil, existem cerca de 10% de indivíduos com esquistossomose (+/-17 milhões)³, logo há possibilidade de existir hoje algo em torno de 51.000 a 680.000 pessoas com neuroesquistossomose ou com grande potencial para ter tal afecção neurológica.

SUMMARY

Neuroschistosomiasis

Although considered rare, there is progressive increase of reports in medical literature of this complication of the schistosomiasis. Such fact happens because the incidence of the neurological complication oscillates among 0,4 to 3% of the patients with schistosomiasis, but there are about 16 million people only in Brazil with this disease, and over to 200 millions people in the world. The clinical form of presentation varies with the apprenticeship of evolution of the schistosomiasis. The spinal cord disease is more frequent in the intestinal form of schistosomiasis. The brain schistosomiasis already happens more frequently in the patients with portal hypertension. The differential diagnosis makes mainly when there are chronic inflammatory diseases of CNS, mainly when acute spinal cord complications picture is present: spinal neurocysticercosis, tropical spastic paraparesis (HTLV I infection), eosinophilic meningitis, and others. The exam of CSF presents with increased cells, in general of 100 to 400 cells/mm³; mild increased protein; lymphocytes and monocytes are predominant, but CSF eosinophilia is seldom seen; there are CSF positive reactions for *Schistosoma mansoni*. The effectiveness of the treatment is directly related to the precocious diagnosis. Earlier the specific treatment, better will be the recovery chance. This treatment bases on the use of associated drugs against *Schistosoma mansoni* with steroids, for a variable period of 7 to 15 days.

Keywords

Schistosomiasis, *Schistosoma mansoni*, neuroschistosomiasis.

Referências

1. Elliott DE. Schistosomiasis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology Clinics of North America*, 25:599-624, 1996.
2. Faust EC. An inquiry into ectopic lesions in schistosomiasis. *Ann Trop J Med Hyg*, 8:175-99, 1948.
3. Santos AR. Esquistossomose. Fundação Nacional da Saúde – Gerência Técnica de Esquistossomose. Endereço na Internet (1998) – <http://www.fns.gov.br/acoes/doencas/esquis/esquis.htm>.
4. Scrimgeour EM & Gajdusek DC. Involvement of the central nervous system in *Schistosoma mansoni* and *S.hematobium* infection. A review. *Brain*, 108:1023-38, 1985.
5. Pittella JEH. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol*, 7:649-62, 1997.
6. Greenfield JG & Pritchard EAB. Cerebral infection with *Schistosoma japonicum*. *Brain*, 60:361-72, 1937.
7. Perkins RF & Uihlen A. Cerebral schistosomiasis. *J Nerv Ment Dis*, 107:207-19, 1948.
8. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg*, 112:138-43, 1940.
9. Couto D & COSTA N. – Esquistossomose da medula. *Jornal Brasileiro de Neurologia* 1 (2):189-377, 1949.
10. Rosembaum RM, Ishii N, Tanowitz H, Wittner M. Shistosomiasis mansoni of spinal cord – Report of a case. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 21:182-4, 1972.
11. Morais Junior LC, Maciel DRK, Tamburus WM, Wanderley CFO, Balalai H & Câmara ML. Granuloma esquistossomótico medular. Registro de um caso. *Arq Neuropsiquiatr*, 42: 277-81, 1984.
12. Abath GM, Abath FGC & Silva RG. Esquistossomose encefálica associada a outras lesões ectópicas. *Neurobiol Recife*, 48:3-18, 1985.
13. Galvão ACR. Radiculomiopatias esquistossomóticas. – *Arq Bras Neurocirurg* 4:133-9, 1985.
14. Peregrino JPA, Oliveira SP, Porto CA, Santos LA, Menezes EE, Silva AP, Brito AL, Pinheiro S & Dias AB. Meningiomieloradiculite por *Schistosoma mansoni* – Protocolo de investigação e registro de 21 casos. *Arq de Neuropsiquiatr*, 46:49-60, 1988.
15. Peregrino JPA. Neuroesquistossomose: quando e como investigar. In: Machado LR, Nóbrega JPS, Livramento JA & Spina-França A. *Neuroinfecção 94*. São Paulo, 1994. Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pp. 31-5.
16. Arambulo III PV, Walls KW, Bullock S. Serodiagnosis of human cysticercosis by microplate enzyme-linked-immunospecific assay (ELISA). *Acta Trop (Basel)*, 35: 63-7, 1978.
17. Correa-Oliveira R, Dusse LMS, Viana IRC, Colley DG, Carvalho OS, Gazzinelli G. Human antibody responses against schistosomal antigens. *Am J Trop Med Hyg*, 38:348-55, 1988.
18. Livramento JA, Machado LR, Caetano da Silva L & Spina-França A. Síndrome do líquido cefalorraquiano na neuroesquistossomose. *Arq Neuropsiquiatr*, 43:372-7, 1985.
19. Ferrari CAT, Moreira PRR, Oliveira RC, Ferraril MLA, Gazzinelli G, Cunha AS. The value of an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *schistosomiasis mansoni* myeloradiculopathy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 89:496-500, 1995.
20. Matas SLA. Reação de imunofluorescência indireta e reação imunoenzimática no diagnóstico da neuroesquistossomose mansônica. São Paulo, 1998. [Tese de Doutorado. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina].
21. Andrade Filho AS, Dos Reis MG, Souza AL, Martins ER, Santos SRS, Ancilon M, Lima JMPF, Queiroz AC, Guimarães MGM, Moreno-Carvalho ao, Rêgo MF. Neuroesquistossomose mansônica: Aspectos clínicos e terapêuticos. *Arq Neuropsiquiatr*, 54:232-7, 1996.
22. Reis JB, Bei A & Reis Filho JB. Líquido cefalorraquiano. São Paulo, Sanvier, 1980.
23. Fishman RA. Blood-brain barrier. In: *Cerebrospinal Fluid in diseases of the nervous system*. W.B. Saunders Company-Harcourt Brace Jovanovich, Inc. 2. ed. Philadelphia – Pennsylvania, 1992, pp. 43-69.

24. Canelas HM. Neurocisticercose: incidência, diagnóstico e formas clínicas. *Arq Neuropsiquiatria*, 20:1-16, 1962.
25. Del Bruto OH & Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. *Rev Infect Dis*, 10:1075-87, 1988.
26. Parker F, Hladky JP, Breton JO, Mignard C, Laporte JP, Bousquet C. Cysticercose racemeuse de la queue de cheval et arachnoïdie kystique. A propos de deux cas. *Neurochirurgie*, 34:280-5, 1988.
27. Colli BO, Assirati Junior JA, Machado HR, dos Santos F, Takayanagui OM. Cysticercosis of the central nervous system. II. Spinal cysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 52:187-99, 1994.
28. Reis-Filho JB, Reis JB, Bei A. A reação de fixação de complemento no diagnóstico da neurocisticercose. *Neurobiologia, Recife*, 48: 227-32, 1985.
29. Pammenter MD, Epstein SR, Rees RT. Cross reactions in the immunodiagnosis of schistosomiasis and cysticercosis by a cerebral fluid enzyme-linked immunosorbent assay. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 86:51-2, 1992.
30. Blanchard TT, Milne LM, Pollok R, Cook GC. Early chemotherapy of imported neuroschistosomiasis. *Lancet*, 341:959, 1993.
31. Bergold AM. Análise químico-farmacêutica do albendazol. Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Tese de Doutorado, São Paulo, 1992 pp. 220.
32. Solana HD, Teruel MT, Najiler, Lanusse CE, Rodriguez JA. The anthelmintic albendazole affects in vitro the dynamics and the detyrosination-tyrosination cycle of rat brain microtubules. *Acta Physiol Pharmacol ther Latinoam*, 48:199-205, 1998.
33. Schmidt J. Effects of benzimidazole anthelmintics as microtubule-active drugs on the synthesis and transport of superface glycoconjugates in *Hymenolepis microstoma*, *Echinostoma caproni* and *Schistosoma mansoni*. *Parasitol Res*, 84:362-8, 1998.
34. Pancera CF, Alves AL, Paschoalotti MA, Chieffi PP. Effect of wide spectrum anti-helminthic drugs upon *Schistosoma mansoni* experimentally infected mice. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 39:159-63, 1997.
35. Olds GR, King C, Hewlett J, Olveda RWUG, Ouma J, Peters P, Mcgarvey S, Odhiambo O, Koech D, Liu CY, Aligui G, Gachihi G, Kombe Y, Parraga I, Ramirez B, Whalen C, Horton RJ, Reeve P. Double-blind placebo-controlled study of concurrent administration of albendazole and praziquantel in schoolchildren with schistosomiasis and geohelminths. *J Infect Dis*, 179:996-1003, 1999.
36. Miller JM, Boyd Ha, Ostrowski SR, Parise ME, Gonzaga PS, Addiss DG, Wilson M, Nguyen-Dinh P, Wahlquist SP, Weld LH, Wainwright RB, Gushulak BD, Cetron MS. Malaria, intestinal parasites, and schistosomiasis among Barawan Somali refugees resettling to the United States: a strategy reduce morbidity and decrease the risk of imported infections. *Am J Trop Med Hyg*, 62:115-21, 2000.
37. Arruda WO & Menezes MS. Neurocisticercose: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Neurol*, 32:15-20, 1996.

Endereço para correspondência:

Disciplina de Neurologia
Escola Paulista de Medicina – Unifesp
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: sandro@globo.com.br

Recomendações nos Casos de Aneurisma Cerebral Não Roto

Marcia Maiumi Fukujima¹

Alberto Alain Gabbai²

RESUMO

Aneurismas intracranianos apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade, especialmente quando rompem. Não há grandes estudos controlados que gerem evidências satisfatórias para padronizações de conduta. As recomendações são baseadas em evidências de níveis IV e V. Fatores favoráveis à cirurgia são paciente jovem com longa expectativa de vida, aneurisma roto prévio, história familiar de ruptura de aneurisma intracraniano, aneurismas grandes, aneurismas sintomáticos, crescimento constatado do aneurisma e risco estabelecido baixo do tratamento. Fatores que favorecem o tratamento conservador são idade avançada, baixa expectativa de vida, comorbidades clínicas e aneurismas assintomáticos.

Unitermos: Aneurismas intracranianos, tratamento.

Introdução

Hemorragia subaracnóidea (HSA) por ruptura de aneurisma intracraniano (AnIC) apresenta mortalidade de 45% em 30 dias, e metade dos sobreviventes mantém seqüelas neurológicas irreversíveis.

A história natural dos aneurismas intracranianos não rotos (AnICNRs) e a resposta ao tratamento dependem de:

- a) fatores individuais, como hemorragia prévia, idade do paciente e problemas clínicos preexistentes;
- b) características do AnIC, como tamanho, localização e morfologia;
- c) fatores relacionados ao tratamento, como experiência da equipe cirúrgica e estrutura hospitalar.

Devido à grande variabilidade desses fatores, não há ensaios clínicos prospectivos e randomizados para comparação do tratamento cirúrgico *versus* o clínico. As melhores evidências nesse assunto provêm de

estudos não randomizados do tipo coorte ou relatos de séries sem controle¹.

Diagnóstico

- 1) Tomografia computadorizada do crânio – as imagens tomográficas são obtidas usualmente com espessuras de 5 mm a 10 mm, não permitindo diagnóstico de aneurismas pequenos, mesmo com injeção de contraste endovenoso²⁻³.
- 2) Angiotomografia – consiste em imagens tomográficas obtidas durante a fase arterial de opacificação com contraste; pode demonstrar AnIC de 2 mm a 3 mm, com sensibilidade de 77% a 97% e especificidade de 87% a 100%. É útil no seguimento de pacientes com AnICNR em tratamento conservador, naqueles com AnIC clipado parcialmente e naqueles submetidos a técnicas endovasculares. Este exame tem sido

¹ Neurologista do Setor de Doenças Neurovasculares da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

usado como *screening* em populações de alto risco para AnIC^{2, 4, 5}.

- 3) Angiorressonância magnética – possibilita reconstruir os vasos em projeções diversas, permitindo visualização de ângulos não identificados na angiografia por cateterização arterial. Tem sensibilidade de 69% a 93% e é particularmente útil para diagnóstico de AnIC de 3 mm a 5 mm, sendo menos útil para detectar alterações no tamanho do AnIC ou como *screening* em pacientes com AnIC previamente tratado. Tem uso restrito em pacientes com cliques^{6,7}.
- 4) Angiografia cerebral por cateterização intra-arterial – continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de AnIC. Os estudos transcateteres fornecem a maioria das informações sobre vasos perfurantes pequenos e produzem imagens de resolução maior que os demais métodos. Porém, é o método mais invasivo, com risco de complicação relacionado ao procedimento em torno de 5%, com índice de morbidade neurológica total de 1% e morbidade neurológica relacionada a déficits permanentes em torno de 0,5%^{8,9}.

Recomendações para *screening* de AnIC¹

Até o momento, não há ensaio clínico controlado e randomizado com objetivo específico de avaliar custo e benefício do *screening* para AnIC, o que gera evidência de nível C para recomendações (baseado em níveis de evidência IV e V).

Não está indicado *screening* de AnIC na população geral.

Pacientes com fatores de risco ambientais, como tabagismo e etilismo, têm risco maior de HSA, mas esta não está associada à frequência maior de AnIC, e *screening* não se justifica nessa população.

Modelos teóricos sugerem que *screening* não é eficaz em populações com síndromes genéticas (doença renal policística autossômica dominante, síndrome de Ehlers-Danlos do tipo IV) ou nos familiares de primeiro grau de portadores de HSA por AnIC.

Essas sugestões requerem confirmação em estudos futuros.

Em populações com síndrome do AnIC familiar (dois ou mais parentes de até terceiro grau com AnIC comprovado radiologicamente), os programas de rastreamento diagnóstico têm demonstrado alta incidência de AnIC. O custo e o benefício, porém, não foram avaliados em ensaios clínicos, mantendo

essa indicação controversa, devendo ser considerada com base individual.

O índice anual de formação de novos AnIC em pacientes tratados de HSA por AnIC tem sido descrito como 1% a 2%, por isso a avaliação radiológica posterior nesses casos deve ser considerada.

Tratamento¹⁰⁻¹³

Cirúrgico – é o tratamento clássico de AnIC pela clipagem. A mortalidade varia de 0% a 7% e a morbidade, de 4% a 15%. Recorrência de AnIC completamente clipado cirurgicamente ocorre em 1,5% dos casos em 4,4 anos, e é maior naqueles incompletamente clipados.

Terapia endovascular – o único tratamento endovascular aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration in United States of America) é aquele que utiliza o sistema de embolização de *coil* destacável de Guglielmi. Esse método associa-se à menor taxa de complicações relacionadas ao procedimento comparado ao tratamento cirúrgico, mas eficácia na prevenção de rupturas e crescimento do AnICNR ainda não foram comprovados. Esse método vem sendo usado para casos de AnICNR, apesar de a indicação primária ser nos casos de pacientes portadores de AnIC, com alto risco cirúrgico, ou nos que recusaram tratamento cirúrgico.

Tratamento – recomendações^{1,8-15}

O conhecimento atual suporta as seguintes recomendações (segundo o comitê de consensos – Stroke Council da American Heart Association):

- 1) O tratamento de AnIC intracavernoso incidental não está geralmente indicado. Para aneurismas intracavernosos grandes e sintomáticos, a decisão de tratamento deve basear-se individualmente na idade do paciente, na gravidade na progressão dos sintomas e nas alternativas de tratamento. O risco mais alto de tratamento e a expectativa de vida menor em indivíduos idosos devem ser considerados em todos os casos; os pacientes mais idosos beneficiam-se de observação do AnICNR assintomático.
- 2) Aneurisma intradural sintomático de qualquer tamanho deve ser considerado para tratamento, com relativa urgência nos casos agudamente sintomáticos. AnICs grande ou gigante sintomático têm um risco cirúrgico maior e requerem análise cuidadosa, individualmente, para cada

paciente, além do risco do AnIC, da cirurgia e da experiência do centro.

- 3) Coexistência ou AnIC residual de qualquer tamanho em indivíduos com HSA decorrente de outro AnIC tratado têm maior risco de hemorragia futura do que AnIC de tamanho similar sem história prévia de HSA, o que deve ser considerado para decisão terapêutica. AnICs localizados no ápice da artéria basilar têm um risco relativo maior para ruptura. A decisão do tratamento deve considerar a idade do paciente, a existência de condições clínicas e neurológicas e o risco relativo do reparo. Se for optado pela observação clínica, reavaliação periódica com TC, RM ou angiografia seletiva deve ser considerada para detectar alteração no tamanho do AnIC, porém com atenção para os fatores técnicos e de interpretação dos diferentes métodos.
- 4) Considerando o relativo baixo risco de ruptura de AnICs incidentais pequenos (< 10 mm), em pacientes sem HSA prévia, o tratamento, em vez de observação clínica, não pode ser preconizado generalizadamente. Porém, consideração especial ao tratamento deve ser feita para pacientes jovens desse grupo. Da mesma forma, devem ser considerados para tratamento aqueles AnICs pequenos alcançando 10 mm de diâmetro, aqueles com formação sacular secundária ou outra peculiaridade hemodinâmica, ou pacientes com história familiar positiva para HSA. Nos casos cuja opção conservadora foi observar, devem ser feitas reavaliações com imagens periodicamente ou se aparecerem sintomas específicos. Se aparecerem alterações na forma ou tamanho do AnIC, o tratamento deve ser cuidadosamente considerado.
- 5) AnICs assintomáticos de 10 mm ou mais de diâmetro merecem forte consideração para tratamento, levando-se em conta a idade do paciente, as condições clínicas ou neurológicas preexistentes e o risco relativo do tratamento.

Concluindo, o suporte na literatura é de evidência de níveis IV e V, o que permite recomendações de grau C. Fatores favoráveis à cirurgia são paciente jovem com longa expectativa de vida, aneurisma roto prévio, história familiar de ruptura de AnIC, aneurismas grandes, aneurismas sintomáticos, crescimento constatado do aneurisma e risco estabelecido baixo do tratamento. Fatores que favorecem o tratamento conservador são idade avançada, baixa expectativa de vida, comorbidades clínicas e aneurismas pequenos assintomáticos¹.

SUMMARY

Management of unruptured intracranial aneurysm

Intracranial aneurysms have high mortality rates, especially when rupture. There is a lack of randomized and controlled studies in this area. The recommendations are based on level IV and V evidence. Factors that favour surgery are young patient, long life expectancy, previous ruptured aneurysm, family history of aneurysm rupture, large aneurysm, symptomatic ones, observed aneurysm growth, and low treatment risks. Factors that favour conservative management are old patient, decreased life expectancy, comorbid medical conditions, and asymptomatic small aneurysm.

Keywords

Intracranial aneurysm, treatment.

Referências

1. Bederson JB, Award A, Wiebers DO, Piepgras D, Haley Jr. EC, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendation for management of patients with unruptured intracranial aneurysms. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 102:2300-8, 2000.
2. Hsiang JN, Liang EY, Lam JM et al. The role of computed tomographic angiography in the diagnosis of intracranial aneurysm and emergent aneurysm clipping. *Neurosurgery*, 38:481-7, 1996.
3. Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci*, 24:161-70, 1997.
4. Harbaugh RE, Schlusberg DS, Jeffrey R et al. Three-dimensional computerized tomography in the diagnosis of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 75:408-14, 1992.
5. Tampieri D, Leblanc R, Oleszek J et al. Three-dimensional computerized tomographic angiography of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 36:749-54, 1995.
6. Korogi Y, Takahashi M, Mabuchi N et al. Intracranial aneurysms: diagnostic accuracy of MR angiography with evaluation of maximum intensity projection and source images. *Radiology*, 199:199-207, 1996.
7. Maeder PP, Meuli RA, de Tribolet N. Three-dimensional volume rendering for magnetic resonance angiography in the screening and preoperative workup of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 85:1050-5, 1996.
8. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K et al. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*, 29:359-62, 1998.
9. Rinne JK, Hernesniemi JA. De novo aneurysms: special multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 33:981-5, 1993.
10. ISUIA Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risks of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl Med J*, 339:1725-33, 1998.

11. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 27:544-9, 1996.
12. Brilltra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*, 30:470-6, 1999.
13. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Linburg M et al. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysm: a meta-analysis. *Stroke*, 29:1531-8, 1998.
14. Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D et al. Surgical treatment of incidental intracranial aneurysm. *Neurosurgery*, 12:507-11, 1983.
15. Solomon RA, Fink ME, Pile-Spellman J. Surgical management of unruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*, 80:440-6, 1994.
16. Guglielmi G, Vinuela F, Sepekta I et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part 1: electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, 75:1-7, 1991.
17. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J et al. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg*, 75:8-14, 1991.
18. Linskey ME, Sekhar LN, Hirsch WL et al. Aneurysms of the intracavernous carotid artery: natural history and indications for treatment. *Neurosurgery*, 26:933-7, 1990.

Endereço para correspondência:

Marcia Maiumi Fukujima
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: maiumi@sti.com.br

Neuro-Behçet: Relato de Dois Casos

Leopoldo Antônio Pires¹

Marcelo Maroco Cruzeiro²

Moisés Pereira Pinto²

André Carvalho Felício³

RESUMO

A doença de Behçet é uma doença sistêmica, sem marcador específico, cuja descrição clássica é de uma tríade clínica de úlceras genitais, aftas orais e lesão ocular (uveíte). O envolvimento do sistema nervoso (neuro-Behçet) é relatado em 4% a 29% dos indivíduos acometidos pela doença. Relatamos dois casos de envolvimento do sistema nervoso, em um homem e em uma mulher. No primeiro, houve acometimento do terceiro nervo craniano à direita e comprometimento neuropsicológico. O segundo caso caracterizou-se por cefaléia, baixa acuidade visual, astenia, eritema nodoso, trombose venosa profunda e edema de papila.

Unitermos: Doença de Behçet, neuro-Behçet, sistema nervoso.

Introdução

A doença de Behçet é uma doença multissistêmica que foi inicialmente identificada pelo dermatologista turco Hulusi Behçet^{1,2,3}. Classicamente é descrita a tríade de lesões orais, úlceras genitais e uveíte, entretanto, pode afetar olhos, pele, mucosas, articulações, sistema vascular (principalmente veias), pulmões, trato gastrointestinal e sistema nervoso (SN)^{2,4-6}. Os critérios diagnósticos dessa doença são descritos a seguir, segundo o “International Study Group of Behçet Disease” de 1990⁷.

Critérios Diagnósticos para doença de Behçet – associação de pelo menos dois itens:

- 1) Aftas orais recorrentes: no mínimo 3 vezes em um ano.
- 2) Úlceras genitais: lesão ativa ou escarificada.

- 3) Lesões cutâneas: eritema nodoso, foliculite ou ulcerações.
- 4) Comprometimento ocular: uveíte anterior ou posterior ou vasculite retiniana.
- 5) Teste de patergia positivo: hiper-reatividade cutânea ao estímulo puntiforme da pele (formação de pústula estéril, ou pápula, com halo eritematoso em 24 a 48 horas, após picada com agulha estéril).

A etiopatogenia é desconhecida, havendo hipóteses de etiologia viral, mas parece que a reação antigênica cruzada é a melhor explicação^{2,6}. Entretanto, há oposição a essa teoria devido à predominância em homens, à ausência de antígeno específico e a uma suscetibilidade maior em certas populações^{2,3,6}. A associação com HLA B51 é bem conhecida e este está particularmente vinculado à uveíte, embora em

¹ Professor-adjunto do Serviço de Neurologia do HU/UFJF. Mestre em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Neurologista Voluntário do Serviço de Neurologia do HU/UFJF.

³ Acadêmico Estagiário do Serviço de Neurologia do HU/UFJF.

séries japonesas a prevalência de HLA B51 é somente de 57%⁴.

A alteração patológica central é constituída por um processo vasculítico, nem sempre demonstrável no sistema nervoso central (SNC), no qual verificam-se meningoencefalite neutrofílica ou linfocítica crônica e múltiplos focos necróticos, principalmente em tronco encefálico e núcleos da base^{6,8,9}. As complicações vasculares podem ocorrer por uma atividade pró-coagulante anormal, com um papel primário ou secundário à ativação pela célula endotelial⁴.

Pacientes e métodos

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Neurologia do HU/UFJF, no período de 1998 a 1999, e avaliados conjuntamente pela Oftalmologia, Reumatologia e Dermatologia. O diagnóstico foi baseado nos critérios do “International Study Group for Behçet Disease” de 1990⁷.

Primeiro paciente

RCS, 24 anos, sexo masculino, branco, solteiro, encaminhado ao Serviço de Neurologia do HU/UFJF em abril de 1998, com história de que há 15 dias apresentara quadro de ptose palpebral à esquerda, midríase e oftalmoparesia à esquerda. Foram relatadas úlceras orais e genitais de caráter recidivante. Recentemente, vinha apresentando alterações cognitivas com dificuldade na realização de algumas atividades habituais (tais como cuidados pessoais, jogo de cartas etc.), alteração de memória e distúrbio de comportamento, alternando períodos de apatia e agressividade.

Ao exame físico, observaram-se úlceras escrotais com fundo de aspecto esbranquiçado e bordas elevadas, além de paralisia de terceiro nervo craniano à esquerda. Foi também observada paralisia facial periférica à direita como seqüela de processo anterior ao quadro atual. Havia déficit cognitivo confirmado pelo minixame do estado mental (23 – nível de escolaridade 6ª série).

Os exames laboratoriais revelaram velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada (90 mm na primeira hora), hemograma, ionograma, VDRL e as provas reumatológicas foram normais. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de crânio foram normais, o exame de liquor (LCR) por punção suboccipital revelou pleocitose linfocitária (40 céls., 96% linfomonócitos, 3% neutrófilos e 1% eosinófilos) e hiperproteinorraquia (70 mg%). A avaliação micro-

biológica do LCR foi negativa. O teste de patergia foi positivo. A biópsia da lesão genital foi sugestiva de Behçet (ulceração recoberta por crosta hemática e permeada por neutrófilos. Na derme, notou-se infiltrado inflamatório misto, denso, permeando paredes vasculares, observando-se neutrófilos ao redor de capilares e linfócitos ao redor de vasos de maior calibre – vasculite). Na avaliação oftalmológica, não havia sinais de uveíte. Acuidade visual 20/20 bilateral. Na periferia da retina, havia pequenos pontos hipocorados e áreas hipotróficas, sugerindo seqüela de vasculite retiniana. Inicialmente, foi feita corticoterapia e, atualmente, o uso de clorambucil 2 mg/dia. Paciente está em acompanhamento ambulatorial no serviço de neurologia do HU/UFJF, evoluindo sem intercorrências.

Segundo paciente

TMAM, 47 anos, branca, casada, manicura, foi atendida no HU/UFJF com queixa de cefaléia há 4 dias, hemicraniana à esquerda, pulsátil, de leve intensidade, mais acentuada em região temporal, associada à fotofobia e a náuseas, sem vômitos, com relato de hiporexia, diminuição da acuidade visual, astenia e emagrecimento significativo. Nos últimos meses, surgiram lesões eritematosas em face, que se acentuavam com exposição ao sol. Estava em uso de amitriptilina 25 mg/dia, complexo B e diclofenaco. História pregressa de cefaléia frontal bilateral desde a adolescência, dores articulares recorrentes com eritema e edema de punhos e cotovelos. Há 3 anos esteve internada por trombose venosa profunda em membro inferior direito. Nessa ocasião, foram negativos os testes sorológicos para doenças reumáticas. Há 4 meses, apresentara lesões nodulares e dolorosas em membros inferiores. A biópsia foi compatível com eritema nodoso. Os nódulos evoluíram para pequenas máculas hipercrômicas.

Ao exame físico, observaram-se lesão ulcerada de lábio inferior, máculas hipercrômicas em membros superiores, edema de membro inferior esquerdo, empastamento de panturrilha à esquerda e edema de papila bilateral, sem déficits focais ou outras alterações neurológicas. Foi internada em abril de 2000 para tratamento de trombose venosa profunda.

Os exames laboratoriais revelaram anemia hipocrômica microcítica e VHS de 120 mm na primeira hora. Anti-HIV, anticoagulante lúpico, fator antinuclear, látex, *waaler rose*, Coobs direto e indireto e anti-DNA nativo foram negativos. C3, C4, TSH e T4 livres normais. O teste de patergia foi negativo. A tomografia computadorizada de crânio foi normal.

Avaliação oftalmológica: papiledema bilateral, papilite por provável vasculite comprometendo o nervo óptico. Atualmente, está em uso de amitriptilina 25 mg, varfarim 5 mg, prednisona 20 mg e clorambucil 2 mg, diariamente, e evoluindo sem novas intercorrências clínicas.

Discussão

Os dois casos aqui apresentados ilustram a diversidade de manifestações neurológicas da doença de Behçet, de acordo com a literatura. Sabe-se que o envolvimento neurológico, nessa entidade, ocorre em 4% a 29% dos pacientes³. O envolvimento ocular ocorre em 50% dos casos, podendo haver amaurose em 20% dos pacientes acometidos⁶. As lesões oculares são bilaterais, não-granulomatosas, recorrentes e inflamatórias. Quando há comprometimento oftalmológico, o prognóstico é ruim se houver envolvimento do segmento posterior ocular. Podem ocorrer periflebite, processo vascular difuso, retinite e vitrite quando o segmento posterior está envolvido^{4,9}.

O padrão de envolvimento neurológico observado em uma série de 200 pacientes relatados por Akman-Demir *et al.*, em 1999¹⁰, foi caracterizado pelo acometimento parenquimatoso do SNC em 162 e envolvimento secundário não-parenquimatoso do SNC em 38 pacientes. Basicamente, os achados foram sinais piramidais, hemiparesia, mudança de comportamento e distúrbio esfinteriano naqueles com envolvimento parenquimatoso e trombose de seio dural, levando à hipertensão intracraniana naqueles com envolvimento não parenquimatoso. Em 45% dos casos, houve evolução em surtos e remissões, 28% evoluíram de modo progressivo após o primeiro ataque, 10% tiveram evolução primariamente progressiva e 21% tiveram envolvimento neurológico assintomático. Há três formas de apresentação clínica da doença no SNC, segundo Al-Fahad e Al-Araji¹¹: 1) forma parenquimatosa (síndrome do tronco encefálico, forma *stroke like*, psiquiátrica, mielopática e forma difusa); 2) hipertensão intracraniana com papiledema; 3) meningite símile. Na série de 50 casos de Kidd *et al.*⁹, além dessas manifestações, houve também comprometimento de nervos cranianos (II, V, VII e VIII)⁴. O envolvimento neuropsicológico é caracterizado, principalmente, por prejuízo da memória e alterações da personalidade (apatia, desinibição). Outras alterações observadas são a dificuldade para realizar tarefas ligadas ao lobo frontal, déficit de atenção e, mais raramente, ligadas a outras áreas da cognição⁵. Na série de 50 casos

publicados por Kidd *et al.*⁴, a meningoencefalite com envolvimento do tronco encefálico foi a manifestação neurológica mais frequente (25 pacientes). Em geral, o declínio cognitivo manifesta-se antes de serem constatadas alterações nos exames de neuroimagem^{3,4,12}. Em um dos nossos pacientes, ocorreu nítido comprometimento cognitivo.

Os exames complementares servem para afastar outras causas reumatológicas, infecciosas, outras patologias de envolvimento ocular e neurológico que possam simular o quadro. Ressaltamos que não há um marcador sorológico para doença de Behçet e, por isso, é chamada de doença soro-negativa, podendo haver uma significativa elevação da VHS.

Quando presentes, as anormalidades do SNC encontradas na ressonância magnética apresentam-se como aumento do sinal em tronco encefálico, diencéfalo e hemisférios cerebrais em T2². Pode-se verificar lesões na junção mesodiencefálica (46%), região pontobulbar (40%), região tálamo-hipotalâmica (23%) e, mais raramente, núcleos da base, telencéfalo, cerebelo e medula cervical, não havendo diferença no padrão das lesões nas fases aguda e crônica¹². Em nossos casos, não houve evidência de lesão aos exames de neuroimagem. As alterações mais usualmente encontradas no LCR são a pleocitose e o aumento de proteínas¹³, como ocorreu no nosso primeiro caso.

O tratamento é feito, basicamente, com drogas imunossupressoras e corticosteróides. As drogas de primeira linha são a azatioprina e a ciclosporina A¹⁴, havendo bons resultados com alfa-interferon¹⁵. Outras opções terapêuticas referem-se aos corticosteróides, pelos seus efeitos supressivos, e ao clorambucil¹¹. Deve-se ressaltar que a toxicidade óssea e as infecções são complicações possíveis do tratamento com imunossupressores e que a quimioterapia prolongada pode levar à infertilidade¹. Nossos pacientes foram tratados com corticoterapia e manutenção com clorambucil. Este foi utilizado por Al-Fahad e Al-Araji¹¹ para casos com comprometimento parenquimatoso intenso e recorrente do SNC, os quais mantiveram todos os seus pacientes com o ácido acetil salicílico, na dose de 300 mg, no período de remissão. Para alguns autores, a ciclosporina tem melhor efeito quando há envolvimento ocular^{6,15}. A talidomida tem sido usada na dose entre 100 mg e 300 mg, principalmente na forma mucocutânea^{14,15}, entretanto seu uso é restrito pelos potenciais efeitos teratogênicos em mulheres na idade fértil, além de poder causar poli-neuropatia¹⁶.

O prognóstico é ruim quando há envolvimento parenquimatoso do SNC, aumento de proteína e/ou de células no LCR, lesão do tronco cerebral e curso progressivo primário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos em meses ou anos, sem ataques precedentes) ou secundário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos, após, no mínimo, um ataque prévio ou progressão *step-wise* se houver mais de um ataque) e recaída durante a redução do uso de drogas¹⁰. Tem sido relatado efeito benéfico da colchicina na doença de Behçet, que seria útil no controle de eritema nodoso e no comprometimento articular de alguns pacientes¹⁷.

Conclusão

A doença de Behçet é uma doença reumatológica que sempre deve ser lembrada e o seu diagnóstico deve ser feito o mais precocemente possível, possibilitando, assim, melhor controle clínico e, conseqüentemente, proporcionar qualidade de vida do paciente mais favorável. Ocorre predominantemente em homens e o acometimento do SNC é variável. Sinais piramidais e distúrbios neuropsicológicos devem ser prontamente identificados. O seu tratamento é feito com drogas imunossupressoras ou com corticosteróides.

SUMMARY

Neuro-Behçet: two cases report

The Behçet disease is multisystemic, there is not specific laboratorial hallmark and the classic description is oral lesions, genital ulcerations and uveitis. The neurologic involvement oscillates among 4 to 29% of compromised individuals. This report is about two cases of neuro-Behçet. The first case attacked is 24 year old man that presented with impairment of third cranial nerve at right and important neuropsychologic involvement. The second case is a 47 year old woman with characterized by headache, low acuity visual, malaise, nodous erythema, venous thrombosis and there was pseudoedema of papila.

Keywords

Behçet disease, neuro-Behçet, nervous system.

Referências

- O'Duffy JD. Behcet's syndrome. *N Engl J Med*, 322:326-8, 1990.
- Osborn AG. Acidentes vasculares. Diagnóstico neuroradiológico, 11: 377-8, 1999. Traduzido por Raimundo Rodrigues Santos. Revinter.
- Sanvito WL. Síndromes neurológicas. São Paulo, Atheneu, 2. ed., 1997, pp. 48-50.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*, 122(Pt 11):2183-94, 1999.
- Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol*, 46:113-9, 1999.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, Aktunc T, Pazarli H, Hamuryudan V, Muftuoglu A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*, 76:241-3, 1992.
- International Study Group for Behçet's Syndrome. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335:1078-80, 1990.
- Calzada-Sierra DJ et al. Neurobehçet. Presentación de tres casos. *Rev Neurol*, 28:1166-9, 1999.
- Kanski JJ. Clinical ophthalmology. Uveitis (6): 3rd ed.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*, 122(Pt 11):2171-82, 1999.
- Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *J Neurol Sci*, 170:105-11, 1999.
- Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20:1015-24, 1999.
- Serdaroglu, P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol*, 245:197-205, 1998.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*, 1; 322:281-5, 1990.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 11:53-7, 1999.
- Reis RG, Oliveira ASB. Drogas e sistema nervoso periférico – I – Neuropatias tóxicas induzidas por drogas. *Revista Neurociências*, 7:108-14, 1999.
- Aminoff MJ. Connective tissue diseases and the nervous system. *Neurology and general medicine*. Churchill Livingstone, 2^a ed., 23: 465-6, 1995.

Endereço para correspondência:

Leopoldo Antônio Pires
E-mail: leopoldo@artnet.com.br

Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico Secundário à Ruptura de Aneurisma Micótico em Paciente com Endocardite Bacteriana por *Streptococo Gama-Hemolítico*

Gisele Sampaio Silva¹

Rodrigo Meirelles Massaud²

Pedro Araújo Sampaio²

Marcelo Opperman³

Ayrton Roberto Massaro⁴

Henrique Ballalai Ferraz⁵

Alberto Alain Gabbai⁶

RESUMO

Aneurismas micóticos intracranianos são complicações raras associadas à endocardite infecciosa. Relatamos o caso de uma paciente com endocardite bacteriana diagnosticada por ocasião da ruptura de um aneurisma micótico, levando à hemorragia intraparenquimatosa e subaracnóidea. Colonoscopia realizada para evidenciar local de entrada bacteriana detectou pólipos adenomatosos. A associação entre patologias colônicas e endocardite bacteriana por *Streptococcus bovis* é bem descrita na literatura. Discutiremos as opções terapêuticas em casos refratários à terapêutica antimicrobiana.

Unitermos: Endocardite, aneurisma micótico, patologia colônica.

Introdução

A incidência de infecções metastáticas e eventos embólicos associados à endocardite infecciosa é geralmente considerada elevada. A maioria desses eventos, no entanto, não é diagnosticada por permanecer assintomática¹. Aneurismas micóticos de origem cardioembólica foram mais comuns na era pré-antibiótica, sendo hoje considerados complicação pouco frequente na prática clínica². Os territórios arteriais geralmente acometidos são os da aorta abdominal, artéria femoral, mesentérica superior, extremidades superiores e das ilíacas. A ocorrência de aneurismas micóticos intracranianos em pacientes com endocardite infecciosa é rara³. Relataremos o

caso de uma paciente que teve endocardite bacteriana diagnosticada após hemorragia intraparenquimatosa associada à ruptura de um aneurisma micótico.

Relato de caso

Paciente de 56 anos, do sexo feminino, casada, natural e procedente de São Paulo, foi admitida no serviço de emergência do Hospital São Paulo por cefaléia e dificuldade de comunicação iniciadas há duas horas. A família referia dois picos febris no dia anterior e sopro cardíaco diagnosticado há 20 anos. Ao exame físico, a paciente estava em regular estado geral, hidratada, pálida, febril (38°C), normotensa (PA de 130 x 95 mmHg) e apresentava sopro sistólico em

¹ Médica Residente da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Médico Residente da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Médico Estagiário da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

⁴ Doutor em Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

⁵ Doutor em Neurologia e Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

⁶ Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

foco mitral com irradiação para a axila. O exame neurológico revelou dificuldade em nomear objetos e cores, alexia sem agrafia, incapacidade de distinguir entre direita e esquerda, acalculia e hemianopsia temporal direita. Exames laboratoriais mostraram anemia, leucocitose e aumento de velocidade de hemossedimentação (Hb = 9,8, Ht = 30%, leucograma = 15.400 leucócitos e VHS = 103). Tomografia computadorizada de crânio (TC) realizada três horas após o início dos sintomas revelou lesão espontaneamente hiperdensa em região parieto-occipital esquerda, que não realçou após injeção de contraste e sangue nas cisternas da base (Figura 1). Hemoculturas (feitas em duas amostras) colhidas no dia da admissão hospitalar foram positivas para estreptococo gama-hemolítico. Ecocardiograma transtorácico mostrou espessamento do folheto anterior da valva mitral e insuficiência mitral moderada. Ecocardiograma transesofágico não visualizou vegetações valvares. Foi introduzida antibioticoterapia com penicilina cristalina e gentamicina. Ressonância magnética de crânio revelou hemorragia parenquimatosa parieto-occipito-temporal esquerda com área de edema e efeito expansivo caracterizado pelo apagamento de sulcos e cisternas (Figura 2). Angiografia digital revelou presença de aneurismas micóticos das artérias angular esquerda e frontal interna posterior direita (ramo da artéria cerebral anterior) (Figura 3). Colonoscopia detectou

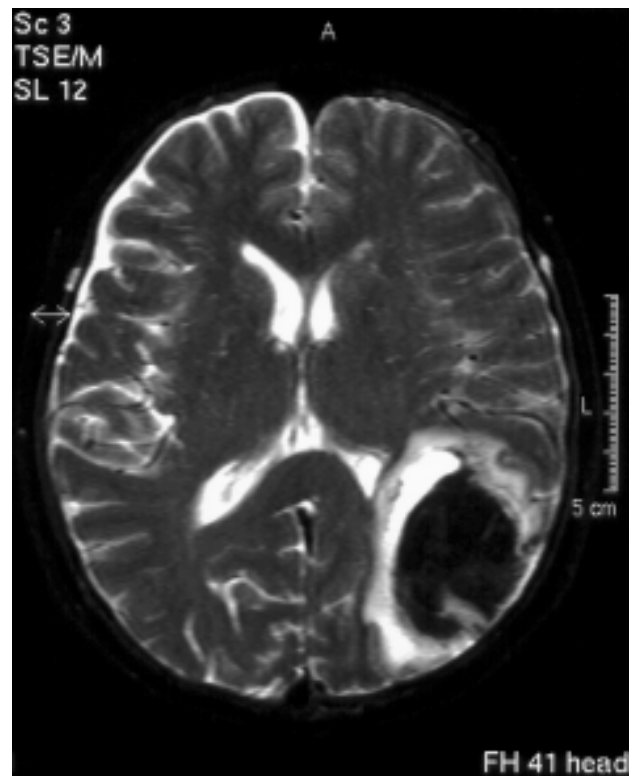


Figura 2 Ressonância nuclear magnética de crânio mostrando hemorragia parenquimatosa parieto-occipito-temporal esquerda, com área de edema e efeito expansivo caracterizado pelo apagamento de sulcos e cisternas. Observa-se, ainda, apagamento de sulcos corticais à esquerda com conteúdo sangüíneo em alguns sulcos corticais correspondendo à hemorragia subaracnóidea.

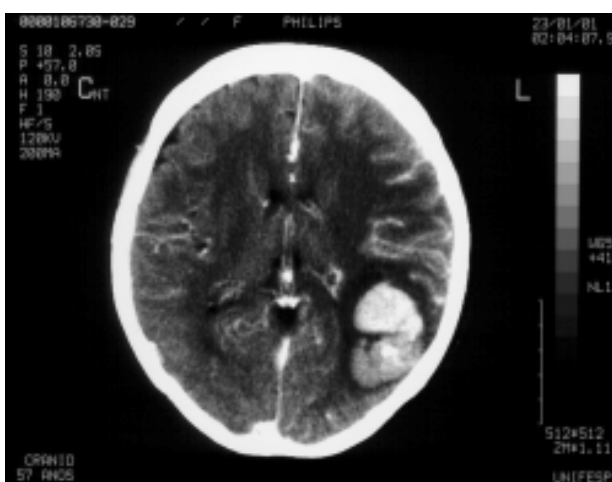


Figura 1 Tomografia computadorizada de crânio mostrando lesão espontaneamente hiperdensa em região parieto-occipital esquerda, sem realce significativo após injeção de contraste. Observa-se também presença de sangue nas cisternas da base, sugerindo extensão do sangramento ao espaço subaracnóideo.

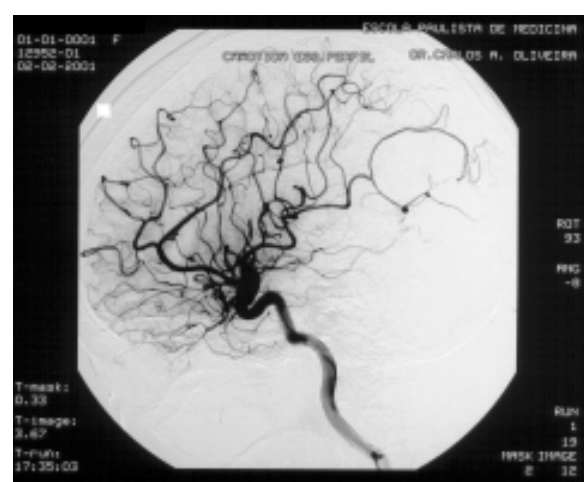


Figura 3 Angiografia cerebral mostrando área hipovascular parietal esquerda, notando-se desvio dos ramos da artéria angular, superior e inferiormente, sugerindo hematoma intraparenquimatoso. Observa-se dilatação sacular localizada em ramo distal da artéria angular.

pólipo adenomatoso em cólon ascendente (realizada para investigar local de entrada bacteriana). A paciente permaneceu afebril após uma semana do início da antibioticoterapia, apresentando melhora do quadro neurológico. Nova angiografia realizada após seis semanas de tratamento revelou diminuição do tamanho do aneurisma fusiforme da artéria angular esquerda e nova lesão em artéria frontal interna posterior direita (Figura 4). Ecocardiograma transesofágico, realizado após o término do tratamento, mostrou presença de vegetação em resolução em valva mitral. Hemoculturas (feitas em três amostras) foram negativas. A paciente será submetida a procedimento cirúrgico valvar pela refratariedade ao tratamento antibioticoterápico.

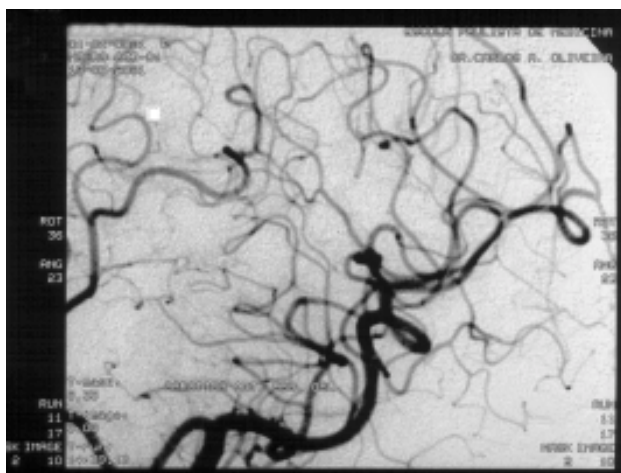


Figura 4 Angiografia cerebral mostrando duas pequenas dilatações saculares localizadas em ramos distais da artéria angular esquerda (a dilatação mais proximal já era observada no exame anterior e apresenta redução do seu tamanho). Nota-se, também, outra dilatação em ramo parietal anterior da artéria cerebral média esquerda. Presença de pequena dilatação sacular, em ramo frontal interno posterior da artéria cerebral anterior direita, que apresentou aumento de suas dimensões quando comparada com a do exame anterior.

Discussão

As bactérias causadoras de endocardite infecciosa podem colonizar outras áreas do sistema vascular, levando à destruição da parede do vaso e à formação de pseudo-aneurismas⁴. O termo aneurisma micótico foi utilizado por Osler, em 1885, para denominar essa complicação e, embora não seja apropriado, uma vez que não se trata de um aneurisma verdadeiro (não envolve todas as camadas da parede arterial), foi consagrado na literatura⁵. A incidência de aneurismas micóticos secundários à endocardite bacteriana tem diminuído bastante após a introdução de esquemas antibióticos de amplo

espectro, sendo considerada rara na atualidade⁴. A formação de tais aneurismas parece dever-se à embolização de debris infectados para a *vasa-vasorum* com conseqüente formação de abscessos intramurais e isquemia da parede arterial, levando à degeneração de elementos musculares da artéria⁶. Em nosso caso, a paciente apresentou-se ao hospital por ruptura de um aneurisma micótico. A evolução clínica de hemorragias intraparenquimatosas e subaracnóideas secundárias à ruptura de aneurismas infecciosos costuma ser grave, com altos índices de mortalidade⁷. Nossa paciente evoluiu de maneira favorável, apresentando, na admissão, quadro clínico semelhante à síndrome de Gerstmann (dificuldade em diferenciar direita e esquerda, em nomear dígitos e em fazer cálculos) associada à alexia sem agrafia, permanecendo sem alterações do nível de consciência⁸. Aneurismas micóticos são mais comuns em endocardites subagudas causadas por bactérias menos virulentas, como os estreptococos, conforme observamos em nosso caso³. A associação entre endocardite por *Streptococcus bovis* e carcinoma de cólon é bem reconhecida, no entanto a presença de pólipos adenomatosos não é descrita como fator de risco para o desenvolvimento de endocardite por tal bactéria⁹. O tratamento de tais lesões é questão bastante controversa na literatura. A localização do aneurisma, o *status* cardíaco do paciente e a resposta à antibioticoterapia são fatores que devem ser considerados na decisão terapêutica¹⁰. O tratamento cirúrgico é geralmente reservado para lesões que sangram, sendo a abordagem de lesões assintomáticas geralmente contra-indicada³. A opção por manter acompanhamento radiológico, apesar das novas lesões observadas na angiografia, baseou-se no excelente estado geral da paciente, podendo tais aneurismas serem considerados assintomáticos. A abordagem cirúrgica da lesão valvar é consenso na literatura em casos considerados refratários a tratamento antibiótico¹.

A existência da associação entre endocardite por *Streptococcus bovis*, uma espécie gama-hemolítica, e patologias colônicas não malignas (pólipos) pode ser questionada a partir da descrição desse caso, uma vez que tal associação é forte em se tratando de câncer de cólon. A terapêutica dos aneurismas micóticos persiste como assunto controverso na literatura, sendo este caso ilustrativo de que a conduta deve basear-se em um conjunto de fatores (localização, sintomas e agente etiológico), devendo sempre ser levada em consideração a evolução clínica do paciente.

SUMMARY

Hemorrhagic cerebrovascular accident in a patient with bacterial endocarditis and mycotic aneurysms

Mycotic aneurysms are major life threatening complications of infective endocarditis. We present a patient with a bacterial intracranial aneurysm refractory to antibiotics. The pathogenesis and therapeutic options are discussed. The management of cerebral mycotic aneurysms remains a controversial issue and factors as patient's cardiac status, the aneurysm's location and response to antibiotic therapy must be considered in the treatment of these lesions.

Keywords

Mycotic aneurysm, endocarditis, colonic disease.

Referências

1. Millaire A. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *European Heart Journal*, 18:677-84,1997.
2. Mertens R. Aneurismas micóticos y embolías múltiples en una paciente con endocarditis infecciosa. *Rev Méd Chile*, 125:696-700, 1997.
3. Pruitt A. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine*, 57(4):329-43,1978.
4. Osler W. The goulstonian lectures on malignant endocarditis. *BMJ*, 1:467-70,1985.
5. Jhirad R. Mycotic axillary artery aneurysm. *Journal of Vascular Surgery*, 28:708-9,1998.
6. Weinstein L. Life-threatening complications of infective endocarditis and their management. *Arch Intern Med*, 146:953-7,1986.
7. Salgado A. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology*, 39:173-8,1989.
8. Caplan L. Cueing and memory dysfunction in alexia without agraphia. *Brain*, 97:251-62,1974.
9. Zarkin BA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology and liver disease. *Ann Surgery*, 211:786-91, 1990.
10. Fizzell T. Treatment of a bacterial intracranial aneurysm using an endovascular approach. *Neurosurgery*, 32:852-4,1993.

Endereço para correspondência:

Gisele Sampaio Silva
Escola Paulista de Medicina – Unifesp
Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740, Vila Clementino
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: giselesampaio@hotmail.com

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

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

VOLUME 9 – NÚMERO 1 – ABRIL 2001

Produção Editorial:

LEMOS EDITORIAL & GRÁFICOS LTDA.

Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista
CEP 01326-010 – São Paulo, SP
Telefax: (0xx11) 3371-1855
E-mail: lemos@lemos.com.br

Diretor-presidente: Paulo Lemos

Diretor-superintendente: José Vicente De Angelo

Vice-presidente de negócios: Idelcio D. Patricio

Gerente comercial: Jorge Rangel

Representante no Rio de Janeiro: Roberto Amoêdo – Tel.: (0xx21) 262-9817

Coordenação comercial: Edileuza Machado e Patricia Mirra

Produção editorial: Ligia Ricetto (coord.), Caline Devèze, Danielle Sales e Márcia M. da Mata (ass. coord.), Flávio Santana (diagr.), Glair Picolo Coimbra e Patrizia Zagni (rev.),

Produção gráfica: Altamir França

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***