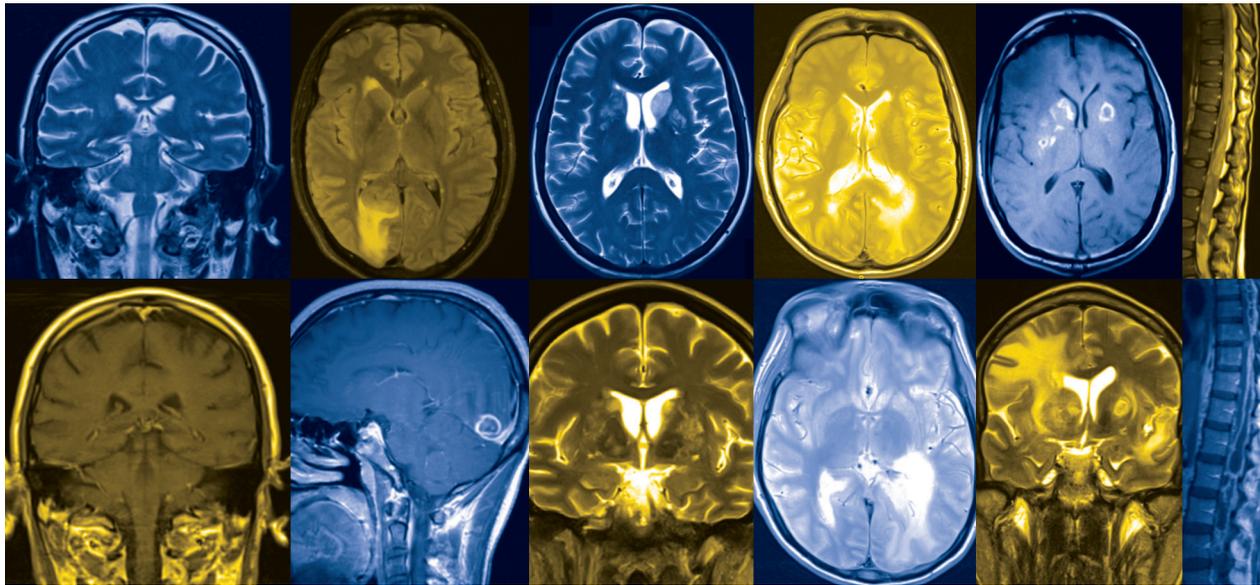


Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia



Artigos Originais

Atrofia muscular espinhal: caracterização clínica e genética de uma população pediátrica como prelúdio de uma nova abordagem farmacológica

Competências de linguagem em crianças com Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais: Dados preliminares

Caso Clínico

Acerca de um caso de discinesia paroxística cinesigénica – breve caracterização das discinesias paroxísticas

Artigos de Revisão

Complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)

Doenças funcionais / psicogénicas em Neurologia – Síndromes clínicas e diagnóstico pela positiva

Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?

Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica

Index

Editorial

- 3 Catarina Resende Oliveira, Manuel Correia

Artigos Originais

- 4 **Atrofia muscular espinhal: caracterização clínica e genética de uma população pediátrica como prelúdio de uma nova abordagem farmacológica**
Ana Brás, Filipe Palavra, Henriqueta Araújo, Vera Ribeiro, Isabel Fineza
- 11 **Competências de linguagem em crianças com Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais: Dados preliminares**
Joana Teixeira, Maria Emília Santos, Paulo Oom

Caso Clínico

- 17 **Acerca de um caso de discinesia paroxística cinesigénica – breve caracterização das discinesias paroxísticas**
José Beato-Coelho, Pedro Correia, Conceição Bento, Francisco Sales, Argemiro Geraldo

Artigos de Revisão

- 21 **Complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)**
Rita Rodrigues, Renata Silva, Luís Malheiro, José Leal Loureiro, Sandra Moreira
- 35 **Doenças funcionais / psicogénicas em Neurologia – Síndromes clínicas e diagnóstico pela positiva**
Rui Araújo, Isabel Santana
- 50 **Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?**
Raquel Gil Gouveia, Elsa Parreira
- 66 **Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica**
Isabel Pavão Martins, Lúcia Sousa, J M Pereira Monteiro

Ficha Editorial

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão oficial de: Sociedade Portuguesa de Neurologia; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção da Neurologia do Comportamento da Sociedade Portuguesa de Neurologia; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Administração

Direcção da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgãos da SPN:

Direção

Presidente: Manuel Correia (Porto)

Vice-Presidente e Secretária-Geral:

Maria Gabriela Lopes (Porto)

Vice-Presidente: Marta Carvalho (Porto)

Vice-Presidente e Tesoureiro: João Massano (Matosinhos)

Vice-Presidente: Ana Catarina Fonseca (Lisboa)

Mesa da Assembleia Geral

Presidente: Cristina Januário (Coimbra)

Vogais: Fernando Pita (Cascais);

Cândida Barroso (Vila Franca de Xira)

Conselho Fiscal

Presidente: Miguel Viana Baptista (Lisboa)

Vogais: Joaquim Ferreira (Lisboa);

Maria Esmeralda Lourenço (Braga)

Editor-Chefe

Catarina Resende Oliveira

Editores Associados

António Martins da Silva | Isabel Santana

Luís Maia | Mamede de Carvalho

Manuel Melo Pires | Maria Carolina Silva

Maria José Sá | Patrícia Canhão

Conselho Editorial

Representante de: Grupo de Estudos de Envelhecimento

Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose

Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular

Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção

da Neurologia do Comportamento da Sociedade

Portuguesa de Neurologia; Sociedade Portuguesa

de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Doenças do

Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de

Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de

Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria.

Alexandre Castro Caldas | Alexandre de Medonça

António Freire Gonçalves | Cristina Januário

Francisco Sales | Isabel Pavão Martins

Joaquim Ferreira | João Massano | João Sá

José Ferro | José Pereira Monteiro

José Pimentel | Luís Negrão

Teresa Paiva | Victor Oliveira

Secretariado

Sónia Barroso

Versão electrónica:

www.sinapse.pt
Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

Correspondência: Sociedade Portuguesa de Neurologia
Campo Grande, 382-C, 2º andar A, 1700-097 LISBOA, Portugal
Tm.: +351 938 149 887

Correio electrónico:

res.spn@gmail.com – submissão de resumos

sinapse.spn@gmail.com – revista Sinapse

Design: Isabel Monteiro, Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagens do artigo “Complicações neurológicas associadas à infeção por Virus da Imunodeficiência Humana (VIH)”

Produção gráfica: Porto

Propriedade: Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca: 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 600 exemplares

Edição: Publicação semestral;

Volume 18 – Número 2 – Novembro de 2018

Preço unitário: €10; Assinatura anual: €15

Os artigos publicados na Sinapse foram avaliados por membros do Conselho Editorial e outros colegas designados pelo Editor. Os resumos das comunicações na Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurologia foram avaliados por revisores seleccionados pela Direcção da SPN a partir de um conjunto de peritos independentes. A revisão e avaliação dos resumos de outras reuniões incluídos neste número da Sinapse foram da responsabilidade das organizações promotoras. Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

Editorial

Catarina Resende Oliveira¹, Manuel Correia²

1-Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina e CHUC, Universidade de Coimbra.

2-Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto; Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto;

O Congresso de Neurologia de 2018 tem como tema de fundo a inteligência artificial e inovação tecnológica. Será lícito interrogarmo-nos sobre o porquê e sobre a oportunidade da escolha de um tema tão próximo da investigação e inovação, talvez um tema do futuro, quando nos debatemos no dia-a-dia com problemas práticos, de difícil solução, que vão desde a gestão à prática clínica, ou seja de índole mais “terrena”.

A importância da investigação em Saúde é reconhecida a nível nacional e internacional como um fator determinante na promoção de uma Saúde de qualidade. Tal está consignado no Plano Nacional de Saúde (PNS) e na sua extensão para 2020, quando diz “O PNS pretende também alinhar as estratégias nacionais, regionais e locais em relação ao desenvolvimento de recursos humanos e formação para a Saúde, investigação e inovação, bem como na definição da estratégia e critérios para atribuição de financiamento a todos os agentes do Sistema de Saúde”. Neste alinhamento estão um conjunto de medidas legislativas que preveem incentivos e reforços orçamentais para os hospitais onde a prática da investigação é uma componente do seu plano de atividades. No entanto, os Hospitais deparam-se com orçamentos espartanos, enquanto um conjunto de desafios impõem a procura de respostas inovadoras, criativas e ágeis. O aumento da longevidade é sem dúvida uma conquista resultante de melhores cuidados em Saúde, mas determina só por si um conjunto de problemas que vão desde o peso socioeconómico das doenças crónicas não transmissíveis, onde as doenças do foro neurológico e psiquiátrico têm um forte contributo, colocando em risco a sustentabilidade do sistema nacional de saúde e o apoio social. A chamada medicina personalizada, ao permitir ajustar as intervenções às características biológicas de cada indivíduo, levará a uma otimização de custos e de resultados, nomeadamente ao desenho de modelos inovadores de ensaios clínicos, dirigidos a nichos cada vez mais definidos de indivíduos com doença ou mesmo em fases pré-clínicas, mas apresentando fatores de risco para a doença. A procura de métodos inovadores de diagnóstico não parará de crescer.

É imperioso que se criem espaços de diálogo multidisciplinar envolvendo os profissionais de saúde e peritos de áreas tão diversas como a matemática, a física, as engenharias, a economia, o direito, a sociologia, entre outras. Espaços abertos à avaliação pela sociedade das atividades desenvolvidas. Esses espaços estão criados em forma de lei na figura do Centro Académico Clínico, que reúne os Hospitais ao saber multifacetado da Universidade. Estará assim criado o ambiente ideal para gerar uma nova cultura, que exigirá um enorme esforço de educação de todos os intervenientes. Este será o ambiente onde se desenvolverá a prática da Medicina de um futuro já próximo, para o qual temos de nos preparar, onde o acesso à era digital e a crescente interação virtual exigirão o esforço de todos nós na preservação da confiança nas instituições, de onde saia reforçada a dimensão humana da Medicina. ■

Correspondência:

Catarina Resende Oliveira
Unidade de Inovação e
Desenvolvimento (UID), CHUC
Centro de Neurociências e
Biologia Celular
Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra
Rua Larga,
3004-504 Coimbra, Portugal
catarina.n.oliveira@gmail.com

Manuel Correia
Serviço de Neurologia
Hospital de Santo António
Centro Hospitalar do Porto
Largo Professor Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
mmcorreia@mail.telepac.pt

ARTIGO ORIGINAL

Atrofia muscular espinhal: caracterização clínica e genética de uma população pediátrica como prelúdio de uma nova abordagem farmacológica

Spinal Muscle Atrophy: clinical and genetic characterization of a pediatric population as prelude of a new pharmacology approach

Ana Brás^{1,2}, Filipe Palavra^{2,3}, Henriqueta Araújo⁴, Vera Ribeiro⁴, Isabel Fineza²

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Centro de Desenvolvimento da Criança – Terapia Ocupacional, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Informações sobre o artigo:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 2, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

atrofia muscular espinhal
SMN1
SMN2
Nusinersen

Key-words:

spinal muscle atrophy
SMN1
SMN2
Nusinersen

Correspondência com o autor:

Ana Brás
Serviço de Neurologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
acatbras4@hotmail.com

Resumo

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neuromuscular caracterizada pela degeneração progressiva dos neurónios motores no corno anterior da medula espinhal provocada por uma mutação do gene *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)*. A pseudocópia do gene *SMN1*, o gene *SMN2*, é um biomarcador da gravidade da doença. A eficácia do novo tratamento aprovado (Nusinersen) depende do número de cópias do gene *SMN2*.

Objetivo: Caracterizar clínica e geneticamente os doentes com diagnóstico de AME em seguimento na consulta de Doenças Neuromusculares do Centro de Desenvolvimento da Criança e apresentar os resultados iniciais das crianças sob tratamento com Nusinersen.

Metodologia: Estudo descritivo e retrospectivo, com análise de dados demográficos, clínicos, avaliação objetiva, complicações, exames complementares de diagnóstico e dados genéticos de crianças com diagnóstico de AME.

Resultados: Foram identificados 33 doentes, dos quais 17 ainda se encontram vivos (10 do sexo masculino). De entre estes doentes, 17.6% (n=3) eram do tipo 1, 47% (n=8) do tipo 2 e 35.3% (n=6) do tipo 3. Apenas 2 doentes AME tipo 1 com 2 cópias do gene *SMN2* iniciaram tratamento com Nusinersen. Estes doentes apresentaram uma boa evolução da resposta motora: 1º doente de 17 meses, score CHOP-INTEND inicial 41/64 (aos 3 meses), 43/64 após 6 meses e 45/64 após 14 meses; 2º doente de 7 meses, score CHOP-INTEND inicial 29/64 (no primeiro mês) e 32/64 após 6 meses.

Conclusão: A idade da primeira manifestação, a forma de apresentação, idade de aquisição de competências motoras e padrão de fraqueza muscular na análise de subgrupos foi congruente com as descrições clínicas da literatura. As deleções que envolvem os exões 7 e 8 foram as mais frequentes. Dois doentes AME 1 apresentaram mutações pontuais. Os resultados preliminares do tratamento com Nusinersen parecem ser promissores.

Abstract

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetical neuromuscular disease characterized by progressive degeneration of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord caused by a mutation in the *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* gene. The pseudocopy of the *SMN1* gene, the *SMN2* gene is a biomarker of disease severity. The efficacy of the new treatment approved (Nusinersen) will depend on the number

of copies of the SMN2 gene.

Objective: To characterize (clinically and genetically) patients diagnosed with SMA at follow-up in the Neuromuscular Diseases consultation of the Child Development Centre and to present the initial results of children under treatment with Nusinersen.

Methodology: This is a descriptive and retrospective study focusing on demographic and clinical data, objective evaluation, complications and complementary diagnostic tests performed (including molecular data) to children with SMA.

Results: A total of 33 patients were enrolled, 17 alive (10 males). Of all living patients, 17.6% (n = 3) were type 1, 47% (n = 8) type 2 and 35.3% (n = 6) type 3. Only 2 patients with SMA type 1 and 2 copies of the SMN2 gene started treatment with Nusinersen. These patients had a good evolution of the motor milestones: in the first 17-months-patient, the initial CHOP-INTEND score was 41/64 (at 3 months), 43/64 after 6 months and 45/64 after 14 months; in the second 7-months-patient, the initial CHOP-INTEND score was 29/64 (at month 1) and 32/64 after 6 months.

Conclusion: The age of first manifestations, presentation symptom, age of achievement of motor milestones and pattern of muscle weakness in all subgroup analyses were congruent with the clinical descriptions of the literature. The deletions involving exons 7 and 8 were the most frequent mutations. Two SMA type 1 patients had point mutations. Preliminary results with Nusinersen treatment seem to be promising.

Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) foi descrita pela primeira vez por Werdnig e Hoffmann, no final do século XIX. Trata-se de uma doença neurodegenerativa rara, caracterizada pela degenerescência progressiva do motoneurónio alfa localizado no corno anterior da substância cinzenta da medula espinhal, condicionando atrofia e fraqueza muscular generalizada.^{(1),(2)} Classicamente, os diferentes tipos de AME encontram-se divididos consoante a idade de início e idade de aquisição de competências motoras (desde o tipo 0 ao 4), sendo amplo o espectro clínico, desde a morte nas primeiras semanas de vida até à fraqueza muscular ligeira, com sobrevida até à idade adulta.⁽³⁾

A AME resulta de um defeito genético no gene *SMN* (*Survival Motor Neuron*) localizado ao nível do braço longo do cromossoma 5 (5q13).⁽⁴⁾ Aproximadamente 95% dos casos ocorrem por deleção homocigótica dos exões 7 e 8 no gene *SMN1*, condicionando a formação de uma proteína truncada e não funcional.^{(5),(6)} Os restantes casos ocorrem por deleção isolada do exão 7 ou mutações pontuais nestas regiões em heterozigotia composta com deleção do outro alelo.⁽⁷⁾ A ausência da proteína SMN é incompatível com a vida, sendo essencial para o desenvolvimento, em fases muito precoces da vida. Por este motivo, existe uma pseudocópia do gene *SMN1* com lo-

calização centromérica no braço longo do cromossoma 5, o gene *SMN2*. Este gene tem um papel crucial quando se consideram as novas abordagens terapêuticas para a AME. O gene *SMN2* difere do gene *SMN1* em 5 nucleótidos na localização 3'.⁽⁸⁾ A substituição de uma citosina por timina (c.840C>T) resulta num *splicing* alternativo do pré-RNA mensageiro com exclusão, em cerca de 85% dos casos, do exão 7.⁽⁹⁾ Devido a este *splicing* alternativo, o gene *SMN2* produz uma quantidade importante de proteína truncada; contudo, em cerca de 15% dos casos, o *splicing* alternativo permite a inclusão do exão 7, levando à formação de uma proteína funcional.

Existe ainda a duplicação de outros genes (ex. genes *NAIP*, *SERF1* e *GTF2H2*) que foram recentemente identificados e que provavelmente podem estar implicados na doença, funcionando como moduladores fenotípicos.^{(10),(11),(12)}

A dinâmica de funcionamento do gene *SMN2* permite afirmar que o principal fator de influência na gravidade do fenótipo é o número de cópias deste gene, correlacionando-se com a idade de início, gravidade e subtipo de AME. Os doentes com AME tipo 0 têm uma cópia do gene *SMN2*, os doentes com AME tipo 1 apresentam duas cópias, os doentes com AME tipo 2 apresentam três cópias e os doentes com AME tipo 3 apresentam três ou quatro cópias do gene *SMN2*.⁽¹³⁾

Estudos indicam que existe uma relação inversamente proporcional entre o número de cópias SMN2 e a gravidade da doença.⁽¹⁴⁾

Após amplos anos de investigação^{(15),(16)} e com os resultados do estudo ENDEAR⁽¹⁷⁾ (para doentes com AME tipo I), surgiu um tratamento promissor para a doença, o Nusinersen (Spinraza®, Biogen). Trata-se de um oligonucleótido antissense que modifica o *splicing* do pré-RNA mensageiro do gene SMN2 por bloquear a região NI silenciadora do intrão 7, promovendo a inclusão do exão 7 na transcrição génica e o aumento da produção da proteína SMN. O estudo ENDEAR mostrou uma melhoria estatisticamente significativa nas aquisições motoras avaliadas pelo Exame Neurológico de Hammersmith Infância parte 2 (HINE-2) (41% de melhoria no grupo de doentes tratados vs. 0% no grupo placebo), na escala The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) (≥ 4 pontos, 71% no grupo de doentes tratados vs. 3% no grupo controlo) e na necessidade de ventilação permanente (39% no grupo de doentes tratados vs. 68% no grupo controlo).⁽¹⁷⁾

O nusinersen é disponibilizado em solução (de 12 mg por 5 ml) para administração intratecal aos 0, 14, 28 e 63 dias, mantendo-se posteriormente com administrações a cada 4 meses. Apresenta um bom perfil de segurança e é bem tolerado, sendo os principais efeitos secundários (reportados até ao momento na literatura) relacionados com o procedimento da punção lombar.

A possibilidade de usar este novo tratamento nesta doença rara veio necessariamente provocar uma mudança radical na respetiva abordagem terapêutica, esperando-se uma modificação profunda da história natural da AME. Este estudo pretende caracterizar clínica e geneticamente os doentes com diagnóstico de AME do Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra e revelar os resultados iniciais dos doentes sob tratamento com Nusinersen.

Metodologia

Estudo descritivo e retrospectivo de doentes com o diagnóstico clínico e/ou genético de AME prévia ou atualmente seguidos em consulta de Doenças Neuromusculares no Centro de Desenvolvimento da Criança do Hospital Pediátrico de Coimbra. O estudo baseou-se na análise dos processos clínicos dos doentes. Avaliaram-se parâmetros demográficos, clínicos (idade e sintoma

de apresentação, existência de controlo cefálico e do tronco, idade de aquisição e perda de marcha, idade de diagnóstico, forma clínica de AME), história familiar, avaliação objetiva (com análise do padrão de fraqueza muscular, disfagia, disartria, presença de fasciculações da língua, contracturas e escoliose), necessidade de ventilação não-invasiva (VNI) permanente e de gastrostomia, resultados de exames complementares de diagnóstico (valores de actividade de creatina cinase [CK] sérica, dados de electromiograma [EMG] e de biópsia muscular) e resultados da análise molecular.

Os doentes foram divididos consoante o tipo clínico de AME, segundo os *Criteria of the International SMA Consortium*.⁽³⁾ Por último, realizou-se a descrição da evolução clínica dos doentes sob tratamento com Nusinersen com a aplicação da escala CHOP-INTEND na avaliação da resposta motora. Salienta-se que a prescrição do medicamento foi realizada somente a doentes com AME tipo I, à luz do Programa de Acesso Precoce (PAP) que permitiu a rápida entrada do fármaco em Portugal, para doentes com a forma mais grave da doença.

Resultados

Foram identificados 33 doentes, dos quais 17 ainda se encontram vivos. Dos doentes já falecidos ($n=16$), 87.5% ($n=14$) eram do tipo I, com mediana de idade de óbito de 23 meses. A análise descritiva recaiu sobre os 17 doentes ainda vivos (Tabela I), 10 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 7 meses e 40 anos. De todos os doentes, 17.6% ($n=3$) eram do tipo I, 47% ($n=8$) do tipo 2 e 35.3% ($n=6$) do tipo 3.

A idade de apresentação foi consideravelmente inferior no grupo de doentes do tipo I, tal como seria de esperar, pelas características biológicas da doença. Todos os doentes do tipo I não adquiriram controlo cefálico ou outra competência motora na idade esperada. Dos doentes do tipo 2, 75% tinham controlo cefálico e apenas 50% apresentaram capacidade para ortostatismo. Apesar do início tardio da marcha em todos os doentes do tipo 3, apenas 2 conseguem marcha com apoio à data do presente estudo.

No que diz respeito à avaliação objetiva (Tabela II), o padrão mais frequente de fraqueza muscular nos doentes do tipo I foi a tetraplegia, nos doentes dos tipos 2 e 3 foi a tetraparésia proximal de predomínio nos membros inferiores. Apenas 2 doentes com AME tipo I e I

Tabela I. Caracterização clínica dos doentes, divididos por diferentes tipos de AME.

TIPO AME	Idade atual méd.	Idade de apresentação méd. (meses)	Apresentação clínica (mais comum)	Aquisição da marcha méd. (meses)	Controlo cefálico (%)	Idade de perda de capacidade de marcha méd. (meses)	História familiar
TIPO 1 (n=3)	13 meses	2.3	Hipotonia generalizada	Sem marcha	-	-	-
TIPO 2 (n=8)	20.3 anos	8.4	Fraqueza muscular membros inferiores	11 (4 doentes não adquiriram marcha)	75	13	-
TIPO 3 (n=6)	26 anos	18.8	Início tardio da marcha	18	100	105 (2 doentes têm marcha com apoio)	-

Tabela II. Caracterização clínica dos doentes, divididos por diferentes tipos de AME.

TIPO AME	Padrão mais frequente de fraqueza muscular	Disfagia (%)	Disartria (%)	Fasciculações na língua (%)	Contracturas (%)	Escoliose (%)
TIPO 1 (n=3)	Tetraplegia	50	33.3	66.7	66.6 (contracturas generalizadas)	33.3
TIPO 2 (n=8)	Tetraparésia proximal de predomínio nos membros inferiores (G1-G2) com atrofia das cinturas	12.5	12.5	12.5	62.5 (contracturas generalizadas)	87.5
TIPO 3 (n=6)	Tetraparésia proximal de predomínio nos membros inferiores (G3-G4) com atrofia das cinturas	0	0	0	50 (contracturas nos joelhos)	66.7

do tipo 2 apresentavam disfagia e fasciculações da língua. A presença de escoliose grave foi notória no grupo de doentes com AME tipos 2 e 3.

No tocante à avaliação ventilatória, verificou-se que todos os doentes do tipo 1 apresentaram baixa eficiência ventilatória com necessidade de VNI aos 0, 1 e 12 meses. Todos os doentes do tipo 2 apresentaram baixa eficiência ventilatória com necessidade de VNI em média aos 86 meses, sendo que 50% tinham também síndrome de apneia obstrutiva do sono. Apenas 3 doentes do tipo 3 necessitaram de VNI em média numa idade superior, apenas aos 14 anos.

Dos 2 doentes com AME tipo 1 com disfagia, apenas 1 necessitou de gastrostomia, tal como o doente com disfagia do tipo 2.

O estudo da atividade sérica da CK foi realizado nos doentes com AME tipo 3 (29-324 U/L, média de 174.2 U/L). O EMG foi realizado em 50% dos doentes com AME tipo 2 e em 66.7% dos do tipo 3, mostrando sinais de atrofia muscular com reinervação crónica, de origem neurogénica. A biópsia muscular, revelando atrofia mus-

cular neurogénica crónica, foi realizada em 83.3% dos doentes com AME tipo 3.

A análise molecular (Tabela III) revelou deleção em homozigotia dos exões 7 e 8 no gene *SMN1* apenas em 1 doente com AME tipo 1, em 7 do tipo 2 e em 4 do tipo 3. Foi detetada a variante em homozigotia (C770_780dup) e a variante em heterozigotia (c.759dupC) em 2 doentes do tipo 1. Apenas 1 doente do tipo 3 apresentava a deleção em homozigotia do exão 7. Um doente do tipo 3 apresentava biópsia e EMG compatível com AME, mas o estudo molecular foi negativo. Foi ainda determinado o número de cópias do gene *SMN2* num total de 7 doentes, dos quais 3 do tipo 1 (com 3 [n=1] e 2 [n=2] cópias), 3 do tipo 2 (com 3 cópias) e 1 do tipo 3 (com 2 cópias).

Foi efetuada a comparação entre os 3 doentes do tipo 1 de acordo com número de cópias do gene *SMN2* (3 vs. 2), mostrando que a idade do primeiro sintoma (5 meses vs. 1 mês), idade do diagnóstico (12 meses vs. 2.5 meses) e uso de VNI (12 meses vs. 1 mês) foram mais tardias no doente com 3 cópias do gene *SMN2*. Inicia-

Tabela III. Caracterização molecular nos diferentes tipos de AME. Determinação do número de cópias do gene *SMN2* em 7 doentes.

TIPO AME	DELEÇÃO EXÕES 7 E 8 – <i>SMN1</i>	IDELEÇÃO EXÃO 7 – <i>SMN1</i>	OUTRA MUTAÇÃO <i>SMN1</i>
TIPO 1	1 (3 cópias <i>SMN2</i>)	-	Variante em homozigotia C770_780dup (2 cópias <i>SMN2</i>) Variante em heterozigotia c.759dupC (2 cópias <i>SMN2</i>)
TIPO 2+	7 (3 doentes com 3 cópias <i>SMN2</i>)	-	-
TIPO 3*	4 (1 doente com 2 cópias <i>SMN2</i>)	1	-

+ 1 doente com estudo genético realizado no estrangeiro, sendo o resultado apenas parcialmente conhecido

* 1 doente com clínica e biópsia compatível, mas estudo genético negativo

ram tratamento com Nusinersen os doentes com AME tipo I com 2 cópias do gene *SMN2* e com idade inferior a 6 meses, à luz do supracitado PAP.

O primeiro doente, com 17 meses à data da conclusão deste estudo, iniciou tratamento aos 3 meses de vida, inicialmente apresentando um fenótipo grave, caracterizado por hipotonia generalizada, disfagia e fasciculações da língua, sob VNI em 24 horas e com uma pontuação na escala de avaliação de competências motoras CHOP-INTEND de 41/64. Após 6 meses (5 administrações), assistiu-se a uma melhoria da resposta motora, mais notória na extensão dos joelhos, com uma pontuação na escala CHOP-INTEND de 43/64. Após 14 meses (7 administrações), apresentava melhoria parcial nas competências motoras ao nível do controlo cefálico, com movimentos de rotação e inclinação ântero-posterior e ainda na capacidade de rolar para os dois lados, iniciando os movimentos com os membros inferiores, sendo a pontuação total CHOP-INTEND de 45/64. Atualmente, ao exame objetivo, apresenta movimentos ativos dos quatro membros com G2 (MMT) proximal nos membros superiores e G3 (MMT) nos membros inferiores e com necessidade de VNI apenas durante 14 horas por dia.

O segundo doente, de 7 meses de idade à data da conclusão deste estudo, iniciou tratamento no primeiro mês de vida, apresentando uma avaliação motora inicial CHOP-INTEND de 29/64 e VNI durante 24 horas; após 6 meses (5 administrações), assistiu-se igualmente a uma melhoria da resposta motora (CHOP-INTEND de 32/64), com aquisição de competências motoras, nomeadamente na capacidade de rolar no leito e nos movimentos de extensão dos membros inferiores. Apresenta movimentos ativos dos quatro membros com G3

(MMT) nos membros inferiores. Este doente mantém a necessidade de VNI em 24 horas por dia.

Discussão

Os doentes incluídos neste estudo foram divididos nos diferentes tipos de doença conforme os critérios internacionais. Não se encontraram diferenças, face ao que se encontra descrito na literatura, em relação a esta mesma distribuição por tipos. Também a idade do primeiro sintoma, apresentação clínica, idades de aquisição de competências motoras e padrão de fraqueza muscular foram congruentes com as descrições clínicas da literatura.

Nos doentes com AME tipo I, os músculos expiratórios estão frequentemente envolvidos,^{(18),(19)} daí a necessidade de recurso ao BiPAP em fases mais precoces da vida, o que se associa a uma maior sobrevida e qualidade de vida.⁽²⁰⁾ Os doentes com AME apresentam complicações digestivas, principalmente os doentes do tipo I⁽²¹⁾, como demonstrado no grupo analisado. As complicações osteoarticulares (contracturas generalizadas) e a escoliose foram registadas principalmente nos doentes dos tipos 2 e 3.^{(22),(23)}

Perante um fenótipo sugestivo de AME, realiza-se inicialmente o estudo para a deleção homozigótica dos exões 7 e 8 do gene *SMN1* (situação mais comum) e todos os nossos doentes realizaram estudo genético. As deleções que envolvem os dois exões (7 e 8) foram mais frequentes do que as deleções isoladas do exão 7, como estabelecido na literatura.⁽²⁴⁾ Apenas 1 doente com AME tipo 3 não apresentava mutações/deleções identificáveis, o que sugere a existência de uma provável mutação/deleção numa sequência promotora ou intrónica do gene *SMN1*. Os 2 doentes com AME tipo I com fenó-

tipo grave apresentavam mutações pontuais, um deles apresentou a variante em homozigotia mais frequente na população portuguesa (C770_780dup) e o outro apresentou uma nova variante em heterozigotia. O resultado da análise genética permite afirmar que existe uma fraca correlação entre o tipo de deleção/mutação e a gravidade do fenótipo clínico, o que pode contribuir para aumentar a dificuldade do aconselhamento genético.⁽²⁴⁾ Contudo, o número de cópias do gene *SMN2* é um bom biomarcador de prognóstico e gravidade do fenótipo clínico^{(4),(9)}, como ficou patente na comparação direta entre os doentes com AME tipo 1 com 2 e 3 cópias do gene *SMN2*. Os dois doentes que iniciaram tratamento com Nusinersen tinham 2 cópias do gene *SMN2*. Tendo como mecanismo de ação a inibição da região silenciadora intrónica 7 do gene *SMN2*, a sua ação e o seu impacto na biologia da doença vão depender inteiramente do número de cópias *SMN2*.⁽²⁵⁾

As escalas de avaliação da função motora, adequadas a este grupo de doentes, que permitem monitorizar a progressão da doença e a eficácia dos novos tratamentos, são as escalas HINE-2 e CHOP-INTEND, tendo sido esta última a utilizada na avaliação dos nossos doentes. Segundo a metodologia dos ensaios clínicos de fase III⁽¹⁷⁾, foi considerada a existência de uma resposta significativa quando se verificou um aumento no score CHOP-INTEND ≥ 4 pontos. Nos nossos doentes, no primeiro caso, houve uma melhoria do score em 4 pontos em 14 meses e, no segundo caso, de 3 pontos em 6 meses. De notar que, no primeiro caso, houve uma redução significativa da necessidade do número de horas de VNI. A utilização de Nusinersen em novos doentes, preferencialmente em formas mais precoces, assim como o controlo evolutivo dos que já o realizam, através da aplicação de escalas de avaliação da resposta motora padronizadas, pode ser útil para se concretizarem, no futuro, estudos de longevidade nestes doentes e de segurança associada à utilização do fármaco.

Conclusão

A disponibilização de um primeiro fármaco com provas dadas (em ensaios duplamente cegos e randomizados) na melhoria clínica de indivíduos com AME é, sem dúvida, um marco muito significativo para esta população de doentes neuromusculares. Da nossa experiência, para já ainda reduzida em número, os resultados observados são promissores, sendo que este novo tratamen-

to pode alterar o prognóstico e a sobrevida destes doentes. Torna-se, assim, premente a necessidade de uma nova revisão da classificação fenotípica, baseada atualmente apenas em critérios de idade de início e idade de aquisição de competências motoras. A genética molecular terá seguramente um papel crucial nesta mudança de paradigma, em que os aspetos farmacogenómicos se avistam como cruciais, na prática clínica diária. ■

Bibliografia

1. Werdnig, G. Zwei fruhinfantile hereditare Falle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber anf neurotischer Grundlage. Arch. fur Psychiatr. und Nervenkrankheiten. 1891, 22.2: 437-480.
2. Dubowitz, V. Ramblings in the history of spinal muscular atrophy. Neuromuscul. Disord. 2009, 19.1: 69-73.
3. Munsat, T and Davies, K. International SMA Consortium Meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). Neuromuscular Disord. 1992, 2: 423-428.
4. Lefebvre, S., Burglen, L., Reboullet, S., et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell. 1995, 80.1: 155-165.
5. Lorson, C., Hahnen, E., Androphy, E., et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96.11: 6307-6311.
6. Lorson, C. and Androphy, E. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. Hum. Mol. Genet. 2000, 9.2: 259-265.
7. Alias, L., Bernal, S., Fuentes-Prior, P., et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. Hum. Genet. 2009, 125.1: 29-39.
8. Burglen, L., Lefebvre, S., Clermont, O., et al. Structure and organization of the human survival motor neurone (SMN) gene. Genomics. 1996, 32.3:479-482.
9. Mailman, M., Heinz J., Papp, A., et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet. Med. 2002, 4.1:20.
10. Medrano, S., Monges, S., Gravina, L., et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2016, 20.6: 910-917.
11. He, J., Zhang, Q., Lin, Q., et al. Molecular analysis of SMN1, SMN2, NAIP, GTF2H2, and H4F5 genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy. Gene. 2013, 518.2: 325-329.
12. Wathiyati, M., Fatemeh, H., Marini, M., et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy," Brain Dev. 2009, 31.1:42-45.
13. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A., et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. Acta Paediatr. 2009, 98.5: 865-872.
14. Lefebvre, S., Burlet, P., Liu, Q., et al. Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. Nat. Genet. 1997, 16.3: 265.
15. Finkel, R., Chiriboga, C., Vajsar, J., et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet. 2016, 388.10063: 3017-3026.
16. Hoy, S.M. Nusinersen: First Global Approval. Drugs. 2017, 77.4: 473-479.
17. Finkel, R.S., Mercuri, E., Darras, B., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. 2017, 377.18: 1723-1732.

18. Kuru, S., Sakai, M., Konagaya, M., et al. An autopsy case of spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology*. 2009, 29.1: 63-67.
19. Schroth, M. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. *Pediatrics*. 2009, 123. Supplement 4: S245-S249.
20. Oskoui, M., Levy, G., Garland, C., et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007, 69.20: 1931-1936.
21. Iannaccone, S. T. Modern management of spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007, 22.8: 974-978.
22. Wang, H., Ju, H.Y., Chen, S.M., et al. Joint range of motion limitations in children and young adults with spinal muscular atrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2004, 85.10: 1689-1693.
23. Haaker, G. and Fujak, A. Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective. *Application of Clinical Genetics*. 2013, 6.11: 113.
24. Markowitz, J.A., Singh, P., Darras, B.T. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. *Pediatric Neurology*. 2012, 46.1: 1-12.
25. Williams, J.H., Schray, R.C., Patterson, C.A. Oligonucleotide-Mediated Survival of Motor Neuron Protein Expression in CNS Improves Phenotype in a Mouse Model of Spinal Muscular Atrophy. *J. Neurosci*. 2009, 29.24: 7633-7638.

ARTIGO ORIGINAL

Competências de linguagem em crianças com Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais: Dados preliminares

Language skills in children with Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: A preliminary study

Joana Teixeira¹, Maria Emília Santos², Paulo Oom³

1-Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Católica Portuguesa, Portugal;

2-Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde, Universidade Católica Portuguesa, Portugal;

3-Departamento de Pediatria, Hospital Beatriz Ângelo, Portugal.

Resumo

Introdução: A Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais (EBIPCT) é a síndrome epilética mais comum na infância. Apesar da benignidade normalmente atribuída a esta epilepsia, vários estudos têm vindo a demonstrar que estas crianças apresentam morbilidades cognitivas, nomeadamente ao nível da atenção e da memória, e também de linguagem. Contudo, dentro dos vários estudos realizados nesta área, poucos se focaram na análise das competências de linguagem exibidas por crianças com EBIPCT. O objetivo do presente estudo é o de apresentar os primeiros resultados de um estudo de maior dimensão destinado a avaliar as competências dessas crianças em várias áreas da linguagem.

Materiais e Métodos: Foram avaliadas 13 crianças com EBIPCT, 7 raparigas e 6 rapazes, entre os 6 e 13 anos, seguidos em consulta hospitalar. Os testes de avaliação utilizados abarcaram os domínios da semântica, morfologia, sintaxe e fonologia.

Resultados: Os resultados mostraram que das 13 crianças avaliadas, 12 apresentavam perturbação nalguma das provas efetuadas e 4 destas apresentavam perturbação em todas as áreas da linguagem. Globalmente, estas crianças mostraram maiores dificuldades a nível da semântica (identificação de palavras do mesmo campo lexical; definição de palavras) e da sintaxe (organização, expansão e construção frásica).

Discussão: Apesar das limitações do estudo, tanto ao nível do número de crianças envolvidas como da heterogeneidade das suas características clínicas e sociodemográficas, os resultados obtidos sugerem que as crianças com EBIPCT parecem demonstrar competências linguísticas inferiores aos seus pares, em diversas áreas da linguagem. Deste modo, deve ser enfatizada a importância da avaliação precoce destas capacidades e a eventual necessidade de intervenção terapêutica, de forma a minimizar o impacto destas alterações no seu desempenho escolar e qualidade de vida.

Abstract

Introduction: Benign Childhood Epilepsy with Centro-Temporal Spikes (BCECTS) is one of the most common childhood disorders. Despite the benignity usually attributed to this epileptic syndrome, several studies have shown that this epilepsy is responsible for cognitive morbidities in children, namely at the level of attention and memory, as well as language. Among the numerous studies conducted in this area, few focused on language skills. We aim to present the first results from a larger study that intends to assess children language skills in several areas.

Informações sobre o artigo:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt © 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais
Epilepsia Rolândica
Linguagem
Cognição

Key-words:

Benign Childhood Epilepsy with Cento-Temporal Spikes
Rolandic Epilepsy
Language
Cognition

Correspondência com o autor:

Joana Marta Teixeira
Instituto de Ciências da Saúde
Universidade Católica Portuguesa
Palma de Cima
1649-023 Lisboa, Portugal
tf.joanateixeira@gmail.com

Material and Methods: We assessed 13 children with BCECTS, 7 girls and 6 boys, between the ages of 6 and 13, followed in two hospitals in Lisbon. The assessment tests covered semantic, morphological, syntactic and phonological domains.

Results: The results showed that from the 13 children evaluated, 12 had linguistic deficits and 4 of them had deficits in all language areas. Overall, these children showed greater difficulties in semantic (identification of words from the same lexical group) and syntax (sentence organization, expansion and construction).

Discussion: Despite the limitations of the study, which refer to the number of children involved and to the heterogeneity of their clinical and socio demographic characteristics, children with BCECTS seem to demonstrate inferior language skills compared to their peers in several language areas. Thus, the importance of early assessment of these abilities and the possible need for therapeutic intervention should be emphasized, in order to minimize the impact of these changes on their school performance and quality of life.

Introdução

Dentro das diversas síndromes que a epilepsia abarca, a Epilepsia Benigna de Infância com Pontas Centro-Temporais (EBIPCT) é a mais comum, afetando muitas crianças em idade pré-escolar e escolar. Trata-se de uma epilepsia idiopática focalizada, que se inicia normalmente entre os 3 e os 13 anos^(1,2). Apesar da benignidade normalmente atribuída a esta epilepsia, devido ao bom prognóstico das crises que normalmente lhe é característico, vários estudos têm vindo a demonstrar que estas crianças apresentam morbidades cognitivas, nomeadamente ao nível da atenção e da memória, e também de linguagem. Os mecanismos necessários ao uso da linguagem podem ser influenciados, quer indiretamente por limitações cognitivas concomitantes, quer diretamente como consequência das crises epiléticas^(3,4). Considerando que as descargas neste tipo de epilepsia ocorrem em regiões centrais do lobo temporal, esta síndrome apresenta-se como um bom modelo para compreender a relação entre a atividade epilética e as funções da linguagem. No entanto, dentro deste conjunto de perturbações decorrentes das modificações estruturais e funcionais do tecido cerebral, as relativas à linguagem são as menos especificadas na literatura^(1,2). Nos últimos anos, devido à expansão do domínio da epileptologia, tem-se assistido a um aumento de interesse pelo estudo da linguagem, porém, ainda não existe um consenso relativamente às alterações verificadas, nem aos fatores associados à epilepsia que conduzem a um pior prognóstico, como a idade de início das crises, a lateralidade hemisférica das descargas e a administração de fármacos⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Nos estudos realizados até à data, as alterações de linguagem mais frequentemente encontradas nestas crianças são ao nível da nomeação de imagens⁽¹¹⁻¹³⁾, do vocabulário expressivo e recetivo^(10, 14-16), do conhecimento semântico e da compreensão lexical^(5, 8, 13, 17-19), da expansão frásica⁽¹⁾, da derivação de palavras^(16,20), da consciência fonológica^(5, 13, 17, 20-21) e da fluência verbal (fonémica e semântica)^(12,22).

O presente estudo tem como objetivo apresentar os resultados preliminares de um estudo de maior dimensão que visa analisar e descrever as competências de linguagem oral de um grupo de crianças com esta síndrome epilética, em todos os domínios linguísticos. Pretende-se também explorar as relações dos fatores clínicos associados à epilepsia com as competências de linguagem observadas.

Materiais e Métodos

Participantes

Foram recrutadas crianças com dados clínicos e eletrofisiológicos sugestivos de EBIPCT, baseados nos critérios definidos pela *International League Against Epilepsy* (ILAE), que estavam a ser seguidas nos serviços de neuropediatria de dois hospitais da zona da Grande Lisboa. Este recrutamento foi antecedido de pedido de autorização às Comissões de Ética desses hospitais. Como critérios de inclusão das crianças no estudo, foram considerados: a) diagnóstico inequívoco de EBIPCT em fase ativa; b) Eletroencefalograma (EEG) realizado há menos de um ano; c) Português Europeu como língua materna; d) idade escolar (entre os 6 e os 13 anos); e) nascimento

de termo (a partir das 37 semanas); f) ausência de défice cognitivo; g) ausência de défices sensoriais (auditivos/ visuais) e/ou motores que comprometessem o desenvolvimento da linguagem; h) ausência de défice de atenção/ hiperatividade; e i) inexistência de apoio psicopedagógico/ terapêutico. Todos estes critérios, com exceção dos critérios f) e h), foram confirmados através dos dados fornecidos pelos familiares e obtidos no processo clínico. Foi também administrada a todas as crianças selecionadas uma prova de raciocínio geral (Matrizes Progressivas Coloridas - Forma Paralela; ²³) de forma a excluir possíveis casos de perturbação intelectual, permitindo assim a verificação do critério f). Foi ainda efetuado um despiste de alterações da atenção e hiperatividade, para confirmação de cumprimento do critério h), através de uma checklist adaptada a partir dos critérios definidos pela DSM-5 (²⁴), preenchida pelos encarregados de educação, pelos professores e também pela avaliadora. Das 64 crianças com EBIPCT referidas pelos respetivos médicos, e após a exclusão de 2 casos que não foram autorizadas as participações no estudo e outros 4 que se mantiveram incontactáveis, verificou-se que apenas 13 (Quadro I) cumpriam os critérios estabelecidos.

Quadro I. Caracterização demográfica da amostra

		n	Idade média ± dp (amplitude)
Género	Masculino	7	9,72 ± 2,23 (8,2-13,1)
	Feminino	6	10,97 ± 1,96 (6,7-13,4)
Total		13	10,29 ± 2,12 (6,7-13,4)

n – número da amostra; dp – desvio padrão

Procedimentos

A avaliação da linguagem ocorreu de modo individual, após a obtenção de Consentimento Informado por parte dos encarregados de educação, em dois momentos distintos e num ambiente controlado, e foi realizada por um terapeuta da fala experiente na aplicação das provas. Para o efeito, foram selecionados testes aferidos para a população portuguesa, com dados normativos de referência para diferentes faixas etárias. Para avaliação genérica das competências de linguagem oral nas áreas da semântica, morfossintaxe e fonologia, foi aplicada a *Grelha de Observação da Linguagem – Nível Escolar* (GOL-E; ²⁵). Esta prova foi validada para a população portuguesa em 746 crianças de várias regiões de Portugal Continental, tendo sido observado pelos autores

uma boa consistência interna através da análise do coeficiente de fiabilidade alpha de Cronbach ($\alpha = 0,85$) (²⁵). Nesta prova, a vertente semântica foi avaliada através de provas de definição de palavras e de nomeação de opostos e de categorias semânticas. Tarefas de reconhecimento de frases agramaticais, coordenação e subordinação de frases, ordenação de palavras e derivação de palavras, permitiram a avaliação das competências morfossintáticas. O domínio das capacidades fonológicas foi observado com tarefas de discriminação auditiva de pares de palavras e de pseudo-palavras, identificação de palavras que rimam e segmentação silábica. A avaliação mais aprofundada das competências na área de semântica foi efetuada com a aplicação o *Teste de Avaliação Semântica* (TAS, ²⁶). Este teste foi aferido para a população portuguesa através da avaliação de 648 crianças de diferentes distritos do território continental e que pelos valores do alpha de Cronbach calculados pelos autores ($\alpha = 0,90$) apresenta, no geral, boa consistência interna (²⁶). Esta prova permitiu a análise de competências semânticas complexas através de tarefas de paronímia, sinonímia e antonímia, campo lexical e relações sintagmáticas. O teste de Avaliação das Competências de Linguagem para a Leitura e Escrita (ACLLE, ²⁷), validado para a população portuguesa através de uma amostra de 460 crianças de várias zonas do Continente, foi utilizado no respeitante à consciência fonológica, com tarefas de evocação de rimas e identificação, evocação e manipulação silábica e fonémica, e semântica, com tarefas de expansão e construção frásica.

Após a aplicação de todas as provas de avaliação, foi efetuada uma análise descritiva detalhada dos resultados obtidos e procedeu-se à comparação com os dados normativos do grupo de referência de cada criança nas provas aplicadas. Foram também considerados para análise alguns fatores associados à epilepsia, tais como a idade de início, o foco hemisférico e tratamento farmacológico.

Resultados

Das 13 crianças com EBIPCT avaliadas (Quadro II), apenas uma apresentava todas as áreas da linguagem dentro dos limites considerados normais (caso 11). As restantes apresentaram pontuações abaixo dos limites considerados normais nalguma das provas efetuadas, sendo que quatro destas (casos 2, 3, 4 e 7) revelaram pontuações abaixo desses limites em todas as áreas da linguagem. De modo global, quanto às competências se-

mânticas genéricas, as provas em que estas quatro crianças evidenciaram mais alterações foram na definição de palavras, na nomeação de opostos e na construção e expansão frásica. Apresentaram também resultados inferiores à média esperada para a idade, de forma generalizada, nas várias provas complexas de semântica (campo lexical, antónimias/sinónimias, relações sintagmáticas e campo lexical). No que se refere à morfossintaxe, as tarefas em que estas quatro crianças obtiveram resultados mais deficitários foram a organização de palavras nas frases e a coordenação e subordinação de frases. Ainda neste grupo, os resultados das provas de evocação e identificação de rimas, de segmentação, inversão, substituição e omissão silábica, de adição, omissão e inversão fonémica e de construção e expansão frásica foram marcadamente inferiores aos valores normativos.

A área mais frequentemente afetada nas 12 crianças que evidenciaram alterações, refere-se à semântica, onde globalmente foram identificados resultados abaixo da média esperada para as idades nas tarefas de identificação de palavras do mesmo campo lexical e de expansão e construção frásica. Também na tarefa de organização de palavras em frases, que reporta competências morfossintáticas, foram averiguadas alterações significativas generalizadas.

Quadro II. Número de tarefas em cada área da linguagem com valores inferiores a 1 dp abaixo da média

Casos	Áreas da linguagem		
	Semântica (9 tarefas)	Morfossintaxe (4 tarefas)	Fonologia (15 tarefas)
1	2	2	7
2	5	3	10
3	6	2	11
4	6	3	10
5	6	2	8
6	5	2	9
7	6	3	8
8	5	1	3
9	6	1	8
10	2	2	3
11	0	0	0
12	5	1	7
13	1	0	7

dp – desvio padrão

Foi realizada a análise descritiva dos diversos fatores

clínicos associados à epilepsia (Quadro III). A pequena dimensão da amostra e a heterogeneidade dos casos impediu a realização de uma análise estatística inferencial, não tendo sido possível estabelecer uma relação direta entre cada um dos fatores e o desempenho das crianças nas diversas tarefas. Porém, a análise descritiva dos fatores clínicos e dos valores obtidos pelas crianças em cada uma das provas utilizadas permitiu verificar que a criança com início mais precoce da epilepsia (caso 12), aos 19 meses, apresentou apenas uma área linguística mais afetada, tendo evidenciado resultados adequados nos restantes parâmetros linguísticos avaliados. Por outro lado, constatou-se que a criança com idade de início da epilepsia mais tardia, aos 10:8 (caso 11), foi a que obteve melhores resultados em todas as provas do protocolo. No que se refere à lateralidade hemisférica das descargas elétricas, verificou-se através da análise descritiva que mais crianças apresentavam como foco da atividade o hemisfério direito (n=8), porém os seus resultados foram idênticos aos das crianças com foco no hemisfério esquerdo (n=4). Quanto ao tratamento farmacológico, a maioria das crianças encontrava-se em monoterapia (n=7). Das restantes, 3 estavam com duoterapia e 3 não estavam a ser medicada com nenhum fármaco antiepiléptico. Contudo, os desempenhos linguísticos destas crianças não parecem estar relacionados com a administração de diferentes números de fármacos.

Quadro III. Características clínicas da amostra

Casos	Idade	Fatores associados à epilepsia		
		Idade início	Lateralidade	Fármacos (nº)
1	6:7	3:6	HD	Não
2	8:2	4:9	HD	Não
3	8:5	5:4	HE	Não
4	8:8	5:0	HD	Sim (2)
5	9:0	3:9	HD	Sim (1)
6	9:7	4:2	HE	Sim (1)
7	10:0	7:9	HD	Sim (2)
8	11:0	10:5	HD	Sim (1)
9	11:3	4:4	HE	Sim (1)
10	11:3	7:4	HD	Sim (2)
11	13:0	10:8	Bilateral	Sim (1)
12	13:1	10:7	HD	Sim (1)
13	13:4	1:7	HE	Sim (1)

nº – número; HD – hemisfério direito; HE – hemisfério esquerdo

Discussão

O grupo de crianças analisado no presente estudo tinha uma pequena dimensão, o que não nos permite a generalização dos achados. Contudo, a avaliação e a análise realizadas permitiram a identificação de algumas limitações ao nível da linguagem oral numa amostra de crianças com esta síndrome epilética, em que foi efetuado um controlo rigoroso de fatores que poderiam interferir nas competências avaliadas, tais como limitações cognitivas, sensoriais ou motoras, défices de atenção/hiperatividade, nascimento pré-termo e indicadores de alterações do desenvolvimento ou de aprendizagem (acompanhamento psicopedagógico e/ou em terapia da fala; retenção em anos académicos anteriores).

Os resultados obtidos indicam assim que a grande maioria das crianças com EBIPCT demonstram competências linguísticas inferiores aos seus pares de idade, em diversas áreas da linguagem. Apesar de se tratar apenas de dados preliminares, com uma amostra reduzida, estes resultados são concordantes com a maioria dos estudos anteriormente realizados, que embora não analisando a linguagem de forma tão aprofundada como no presente trabalho, demonstraram alterações mais marcadas em tarefas semânticas que envolvam maior conhecimento lexical e capacidade de compreensão de relações semânticas^(5,8,13,19), tal como verificado com as crianças deste estudo. Estas globalmente demonstraram resultados inferiores às médias normativas nas provas de definição de palavras e campo lexical. Foram também identificadas dificuldades especiais nos parâmetros morfo-sintáticos, especificamente nas provas de organização, expansão e construção frásica. No estudo realizado por Monjauze *et al.*⁽¹⁾ foram também identificadas alterações na capacidade de expansão frásica em crianças com EBIPCT. Ao contrário do que foi observado por Liu *et al.*⁽²⁰⁾, em que foram identificadas alterações na capacidade de evocação de palavras através de morfemas e dos seus homófonos, no presente estudo não foram evidentes alterações marcadas ao nível da consciência morfológica, não tendo sido averiguadas dificuldades significativas na tarefa de derivação de palavras. Dificuldades nos diversos níveis da consciência fonológica demonstradas por estudos prévios^(13,5,21), foram também observadas nas crianças com EBIPCT deste estudo que revelaram dificuldades em vários parâmetros desta área da linguagem, tais como na segmentação, adição e evocação silábica, e adição e substituição fonémica.

Neste estudo preliminar não foi possível realizar uma análise estatística inferencial da relação entre os diversos aspetos clínicos associados à epilepsia e as competências de linguagem. Fatores que eventualmente poderão influenciar a evolução da linguagem destas crianças, como a lateralidade hemisférica do foco epilético, a idade de início e o tratamento farmacológico, referidos por alguns autores^(4,7,8,28), foram considerados apenas para a análise descritiva dos resultados, não sendo por isso possível constatar a sua influência direta nos resultados obtidos nas provas.

Expandir a amostra de crianças com esta síndrome epilética, possibilitando uma maior representatividade desta população, e compará-la com uma população de controlo, emparelhada por idade, género e meio socio-cultural de origem, é fulcral, uma vez que permitirá uma melhor caracterização das suas competências de linguagem oral.

No entanto, os achados deste estudo vêm já alertar para a possibilidade de existência de alterações nas competências de linguagem desta população. Assim, nas consultas de seguimento em neuropediatria, as crianças com EBIPCT poderiam ser sinalizadas para a avaliação aprofundada da linguagem nas suas várias componentes. A avaliação precoce das competências de linguagem oral destas crianças, de forma a obter informações acerca das suas aptidões linguísticas, poderá ajudar a compreender o percurso do seu desenvolvimento cognitivo e também prever eventuais alterações ao nível da aprendizagem. Desta forma, quando necessário, poderá ser efetuada uma intervenção atempada, reduzindo os efeitos posteriores nas competências de aprendizagem desta população.

É assim de extrema relevância que os profissionais de saúde e de ensino estejam alerta, perante alguns fatores indicadores de eventual possibilidade desta crianças desenvolverem alterações de linguagem, que podem comprometer o seu desempenho e percurso escolar.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo. ■

Referências bibliográficas

1. Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M. A., & Khomsi, A. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and

- language. *Brain and Language*, 2005, 92(3), 300–308.
2. Nicolai, J., Aldenkamp, A. P., Arends, J., Weber, J. W., & Vles, J. S. H.. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*, 2006, 8(1), 56–70.
 3. Gordon, N. Review: Cognitive Functions and Epileptic Activity. *Seizure*, 9, 2000, 184–188.
 4. Wallace, S. J. & Farrell, K.. *Epilepsy in Children*. (2ª Ed.). Nova Iorque: CRC Press, 2004. Wheless, J. W., Simos, P. G. & Butler, I. L. Language Dysfunction in Epileptic Conditions. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2002, 9 (3), 218–228.
 5. Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., Sabaz, M., McIntyre, J., Christie, J., et al.. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46(6), 924–930.
 6. Papavasiliou, A., Mattheou, D., Bazigou, H., Kotsalis, C. & Paraskevoulakos, E.. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*, 2005, 6, 50–58.
 7. Rijckevorsel, K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure*, 2006, 15, 227–234.
 8. Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T., & Bulgheroni, S. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy and Behavior*, 2007, 10(2), 278–285.
 9. Selassie, G. R. Speech and Language dysfunction in childhood epilepsy and epileptiform EEG activity. *Goteborg: Intellecta Infolog*, 2010.
 10. Vinayan, K. P., Biji, V., & Thomas, S. V. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Seizure*, 2005, 14(3), 207–212
 11. Baglietto, M.G., Battaglia, F.M., Nobili, L., et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Development Medicine & Child Neurology*, 2001, 43, 407–412
 12. Jurkeviene, G., Endziniene, M., Laukiene, I., Šaferis, V., Rastenyte, D., Plioplys, S., & Vai iene-Magistris, N. Association of language dysfunction and age of onset of benign epilepsy with centrotemporal spikes in children. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2012, 16(6), 653–661.
 13. Lopes, A. F. D. O impacto dos diferentes tipos de epilepsia no funcionamento neurocognitivo e nos resultados escolares de crianças e adolescentes (Dissertação de Doutoramento em Psicologia). Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.
 14. Danielsson, J., & Petermann, F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: A study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 16(4), 646–651.
 15. Dubé, S., Normand, M. & Cohen, H. Acquisition of Lexical Morphology in Simple Partial Epilepsy. *Brain and Language*, 2001, 78, 109–114.
 16. Volk-Kernstock, S., Bauch-Prater, S., Ponocny-Seliger, E. & Feutch, M. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). *Seizure*, 2009, 18, 320–326.
 17. Filippini, M., Boni, A., Giannotta, M., & Gobbi, G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: Long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy and Behavior*, 2013, 28(3), 504–511.
 18. Verrotti, A., Matricardi, S., Di Giacomo, D. L., Rapino, D., Chiarelli, F., & Coppola, G.. Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy and Behavior*, 2013, 28(1), 108–112.
 19. Overvliet, G. M., Besseling, R. M. H., Van Der Kruis, S. J. M., Vles, J. S. H., Backes, W. H., Hendriksen, J. G., et al.. Clinical evaluation of language fundamentals in Rolandic epilepsy, an assessment with CELF-4. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2013, 17(4), 390–396.
 20. Liu, X., Zhang, X., Han, Q., Guo, J., & Wang, C. Cognition in Chinese children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Neuroscience Letters*, 2012, 507(1), 1–4.
 21. Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., McIntyre, J., Christie, J., Taylor, A., et al. Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Research*, 2007, 75(1), 57–62.
 22. Goldberg-Stern, H., Gonen, O. M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A., & Inbar, D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*, 2010, 19(1), 12–16.
 23. Raven, J., Raven, J. C. & Court, J.H. *Matrizes Progressivas Coloridas (Forma Paralela)*. Adapt. Portuguesa: Ferreira, C., Cegoc, 2009.
 24. Associação Psiquiátrica Americana. *Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – 5ª Edição (DSM-5)*. Lisboa: Climepsi Editores, 2014.
 25. Sua-Kay, E. & Santos, M. E.. *Grelha de Observação da Linguagem – Idade Escolar*. (2ª Ed.). Lisboa: Oficina Didática, 2014.
 26. Sua-Kay, E., Tavares, D. & Santos, M. E. *Teste de Avaliação Semântica*. (1ª Ed.). Lisboa: Oficina Didática, 2014.
 27. Vitorino, D., Valido, G., Lopes, J., Moreira, M. & Paixão, R. *Avaliação das Competências de Linguagem para a Leitura e Escrita*. Manual. Lisboa: Escola Superior de Saúde de Alcoitão, 2011.
 28. Felix, L. & Hunter, S. J. Pediatric aspects of epilepsy. In J. Donders & S. J. Hunter (Eds.), *Principles and practice of Lifespan Developmental Neuropsychology* (pp. 359–370) Cambridge: Cambridge University Press, 2010.

CASO CLÍNICO

Acerca de um caso de discinesia paroxística cinesigénica – breve caracterização das discinesias paroxísticas

A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia – brief characterization of paroxysmal dyskinesias

José Beato-Coelho, Pedro Correia, Conceição Bento, Francisco Sales, Argemiro Geraldo
Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

Resumo

Introdução: As discinesias paroxísticas são um grupo heterogéneo de doenças hiperkinéticas. Encontram-se descritos três tipos de discinesias paroxísticas – a discinesia paroxística cinesigénica, a não cinesigénica e a induzida por exercício. Cada uma tem características clínicas próprias e genes mutados associados. Neste artigo relata-se um caso clínico de discinesia paroxística cinesigénica.

Caso clínico: Jovem de 19 anos do género feminino, que apresenta desde os 11 anos movimentos coreiformes de predomínio do hemicorpo esquerdo e que são desencadeados pelo stress ou movimento súbito. Seguida inicialmente em consulta de psiquiatria com o diagnóstico de tiques e posteriormente de pseudo-crizes, foi observada pela primeira vez por um neurologista aos 19 anos. O exame neurológico e o estudo de imagem não apresentaram alterações. A doente fez electroencefalograma com vídeo que identificou um episódio de breves segundos de um movimento coreio-distónico do hemicorpo esquerdo sem manifestação electroencefalográfica. Pela suspeita de discinesia paroxística cinesigénica foi requerido estudo genético que identificou uma mutação no gene Proline-Rich Transmembrane Protein. Iniciou terapêutica com carbamazepina com resposta favorável.

Conclusão: As discinesias paroxísticas pela sua raridade e pelos movimentos exuberantes tornam o seu diagnóstico desafiante. A maioria das discinesias são de origem genética, havendo respostas terapêuticas divergentes entre os subtipos. O correto diagnóstico destes doentes é fundamental para a introdução de uma terapêutica efetiva e para um esclarecimento ao doente da sua patologia.

Abstract

Introduction: Paroxysmal dyskinesias are a heterogeneous group of hyperkinetic movement disorders. Three types of paroxysmal dyskinesias are described - kinesigenic, non-kinesigenic, and exercise-induced paroxysmal dyskinesia. Each has its own clinical characteristics and associated mutated genes. In this paper a case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia is described.

Clinical case: A 19-year-old female, who has had choreiform movements since the age of 11, triggered by stress or sudden movement. Initially followed in psychiatry with the diagnosis of tics and subsequently of pseudoseizures. She was observed by neurology at age 19 for the first time. Neurological examination and image study were normal. She performed a video electroencephalogram that identified an epi-

Informações sobre o artigo:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doenças movimento hiperkinéticas
Discinesia paroxística cinesigénica
PRRT2

Key-words:

Hyperkinetic movement disorders
Paroxysmal kinesigenic dyskinesia
PRRT2

Correspondência

com o autor:
José Beato-Coelho
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
jmcoelho87@gmail.com

sode of a coreo-dystonic movement of the left hemicorpus without electroencephalographic manifestation. Genetic study for paroxysmal kinesigenic dyskinesia was required, and a Proline-Rich Transmembrane Protein gene mutation was identified. Carbamazepine therapy was initiated with favorable response.

Conclusion: Paroxysmal dyskinesias due to their rarity and exuberant movements are a challenging diagnosis. Most dyskinesias are of genetic origin, with divergent therapeutic responses between subtypes. The correct diagnosis of these patients is fundamental for the introduction of an effective therapy and a clarification to the patients of their pathology.

Introdução

As discinesias paroxísticas (DP) constituem um grupo heterogêneo de doenças do movimento hipercinéticas. Podem apresentar-se como movimentos de duração variável podendo ser coreicos, balísticos, distónicos ou uma mistura destes movimentos. Os doentes têm tipicamente um exame neurológico normal entre os episódios.

Existem três tipos de DP, a discinesia paroxística cinesigénica que se deve a uma mutação no gene Proline-Rich Transmembrane Protein (PRRT2), a discinesia paroxística não cinesigénica por mutação do gene Myofibrillogenesis Regulator 1 (MR-1) e a discinesia paroxística induzida por exercício que se deve a mutação do gene Glucose Transporter 1 (SLC2A1).

Tratando-se de doenças raras, o seu diagnóstico nem sempre se afigura linear. Fazem diagnóstico diferencial com outras doenças do movimento hipercinéticas, com epilepsia e com síndromes conversivos.

Neste artigo relata-se o caso clínico de uma doente com uma discinesia paroxística cinesigénica (DPC).

Caso clínico

Trata-se de uma mulher de 19 anos, que por volta dos 11 anos de idade inicia episódios súbitos de movimentos involuntários dos membros superiores com duração de segundos a minutos. Estes episódios podiam repetir-se várias vezes ao dia, estando habitualmente relacionados com ansiedade ou com o início de movimentos.

Dos seus antecedentes importa sublinhar que se trata de uma jovem com pais não consanguíneos, que teve uma gestação sem complicações e um parto eutócico. O seu desenvolvimento foi sempre normal. Depois do início dos episódios manteve um crescimento e desenvolvimento normais, não havendo evidência de outras patologias neurológicas, nomeadamente epilepsia ou cefaleias. Da história familiar destaca-se a mãe, que também apresentava desde a adolescência movimentos involuntários que se foram tornando esporádicos ao longo dos anos. O avô materno também teria apresentado, em idade jovem, movimentos semelhantes. Nenhum dos elementos da família foi alguma vez investigado no contexto dos movimentos involuntários descritos. Não há referência na família a patologias neurológicas.

A doente foi inicialmente observada em consulta de Psiquiatria que, perante os episódios acima descritos, considerou como hipótese o diagnóstico de tiques. Face à associação entre os movimentos e situações de stress optou-se por iniciar terapêutica com benzodiazepinas. A frequência de movimentos manteve-se sem qualquer alteração com a medicação introduzida. A doente manteve sempre resistência em aderir à terapêutica pois fazia uma associação entre os seus sintomas e os que a própria mãe apresentava. Durante oito anos foram feitos sucessivos diagnósticos psiquiátricos, desde distúrbio generalizado de ansiedade a pseudo-crisis. Durante este período de tempo e apesar da resistência da doente em fazer terapêutica não houve

Figura 1. Movimento coreico-distónico do membro superior esquerdo com duração de breves segundos e estudo electro-encefalográfico normal durante o mesmo.



qualquer modificação no padrão dos movimentos involuntários. Aos 19 anos foi requerida observação, pela primeira vez, em consulta de Neurologia. As queixas relatadas consistiam em movimentos súbitos geralmente desencadeados por stress ou início de movimentos súbitos, nomeadamente nas aulas de educação física, e que duravam entre breves segundos a alguns minutos. Não havia perda de consciência, nem incontinência de esfíncteres ou mordedura de língua. Os movimentos podiam surgir em qualquer extremidade do corpo, mas eram predominantemente no hemicorpo esquerdo. Ao exame neurológico não apresentava qualquer alteração. Fez estudo de imagem com TC CE, que foi normal, e optou-se por pedir uma monitorização video-electroencefalográfica (vídeo-EEG). Durante a realização do EEG apresentou movimento coreiforme associado a distonia distal do hemicorpo esquerdo com duração de breves segundos (figura 1). O estudo electroencefalográfico não registou qualquer crise electroencefalográfica correspondente ao episódio. A doente referiu que antes do início dos movimentos involuntários apresentava elevados níveis de ansiedade. Perante este quadro colocou-se como hipóteses mais prováveis uma discinesia paroxística cinesigénica ou uma discinesia paroxística induzida por exercício. Foi requerido estudo genético para ambas as hipóteses, tendo apresentado uma mutação em heterozigotia no gene PRRT2 (variante c.649 dup p.Arg217Profs*8). Esta mutação já se encontra descrita como patogénica para discinesia paroxística cinesigénica⁽¹⁾. Desta forma estabeleceu-se o diagnóstico de discinesia paroxística cinesigénica secundária a mutação do gene PRRT2⁽¹⁾. A doente iniciou então terapêutica com carbamazepina 200mg, 2 tomas diárias, com melhoria significativa dos episódios, que se traduziu por uma redução da frequência dos movimentos involuntários que se tornaram esporádicos.

Discussão

Em 1995 Demirkiran and Jankovic estabeleceram uma classificação descritiva de 4 subtipos de discinesias paroxísticas. Classificaram-nas em discinesia paroxística cinesigénica, discinesia paroxística não cinesigénica, discinesia induzida por exercício físico e finalmente a discinesia paroxística hipnogénica⁽²⁾. Esta última ficou demonstrado ser uma forma de epilepsia do lobo frontal. Em 2014 foi proposta uma nova classificação onde para além das características clínicas também são con-

sideradas as mutações genéticas associadas a cada uma das 3 formas⁽³⁾.

As DPC são doenças raras, estimando-se a sua prevalência em 1/150000, caracterizadas por movimentos hiper-cinéticos desencadeados tipicamente por movimentos súbitos. Foram também descritos outros desencadeantes, tais como a ansiedade ou a privação de sono⁽³⁾.

Os movimentos podem ser coreiformes, distónicos ou balísticos e envolvem habitualmente ambos os hemicorpos⁽²⁾. Os sintomas iniciam-se tipicamente por volta dos 10 anos de idade, e a sua duração é habitualmente inferior a 5 minutos⁽⁴⁾. Há grande variabilidade do número de episódios, inclusivamente dentro da mesma família, podendo ir de um por mês até 100 por dia⁽⁴⁾. Há um predomínio do género masculino, com uma incidência de 3.75 para 1⁽⁵⁾. Com o avanço da idade ocorre, habitualmente, uma redução da frequência dos episódios. Muitos doentes referem uma aura prévia aos ataques. Erro et al em 2013, reviram todos os casos geneticamente determinados de DPC que se encontravam descritos, tendo identificado 374 doentes. Destes apenas 9 doentes apresentavam episódios com duração superior a 1 minuto.

Embora a grande maioria dos casos sejam de origem genética (75%)⁽⁶⁾ - PRRT2 - há vários casos clínicos reportados onde a DPC foi a manifestação de uma esclerose múltipla⁽⁷⁾. Face ao elevado número de lesões que estes doentes apresentam, a localização de eventuais lesões em relação com os movimentos é variada, sendo referidos o tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, núcleos subtalâmicos, cápsula interna, tálamo e gânglios da base. O mecanismo fisiopatológico mais aceite é uma ativação axonal das vias motoras devido a lesões desmielinizantes⁽⁷⁾. Para além dos casos associados a esclerose múltipla, tem-se vindo a assistir nos últimos anos a um aumento dos fenótipos e do número de mutações patogénicas descritas. Reconhecem-se novas manifestações neurológicas como ataxia, epilepsia ou enxaqueca entre outras, que são secundárias às mesmas mutações descritas nos genes que podem provocar DPC⁽⁸⁾.

A terapêutica faz-se habitualmente com anti-epiléticos, sendo o fármaco mais usado a carbamazepina, numa dosagem que pode ir de 50mg até 600mg por dia. A resposta aos anti-epiléticos é excelente nos casos geneticamente determinados⁽⁹⁾.

O principal diagnóstico diferencial é a discinesia pa-

roxística não-cinesigénica, sendo que esta apresenta movimentos semelhantes, mas com uma duração que varia entre minutos até 12 horas⁽³⁾. No entanto, o mais habitual, é a duração variar entre 1 a 2 horas⁽³⁾. A sua frequência também é menor, sendo reportado de 1 ataque por dia até 1 único ataque na vida. A frequência mais vezes reportada é de 1 ataque por semana. Em 95% dos casos estão descritos como desencadeantes a cafeína, o álcool, e o chá. Menos frequente é a descrição de crises desencadeadas por febre, menstruação, variações de temperatura ambiente ou inclusivamente exercício físico prolongado. As características dos movimentos são semelhantes aos das DPC. Em 30% dos casos há concomitantemente enxaqueca⁽³⁾. A discinesia paroxística não cinesigénica pode ser provocada por mutação de dois genes, a mais frequente no gene MR-1⁽¹⁰⁾ e mais raramente no gene Calcium-Activated Potassium Channel, Subfamily M, Alpha Member 1 (KCNMA1). A incidência estimada é de 1 em 1500000. A terapêutica com anti-epiléptico não é eficaz, estando descrito que é possível abortar as crises com recurso a benzodiazepinas nomeadamente o clonazepam ou diazepam⁽¹¹⁾.

Outro grupo das discinesias paroxísticas são as associadas ao exercício, sendo provocadas pela mutação no gene SLC2A1. As características dos movimentos são coreico-distónicos em praticamente todos os doentes, com predomínio nos membros inferiores⁽¹²⁾. O início dos sintomas ocorre por volta dos 8 anos de idade. A duração do ataque varia entre 5 minutos e várias horas, mas tipicamente a duração descrita é de cerca de 15 a 40 minutos⁽³⁾. A frequência dos ataques varia entre vários por dia a 1 por mês, sendo a frequência mais frequentemente reportada de vários por semana. No caso das discinesias paroxísticas associadas ao exercício, reporta-se a presença de outras comorbilidades na maioria dos doentes (65%), nomeadamente dificuldades de aprendizagem, sinais piramidais, ataxia ou epilepsia⁽³⁾. Não existe terapêutica eficaz, estando apenas descrito resposta parcial a dieta cetogénica⁽⁷⁾.

O tempo desde início dos sintomas até ao diagnóstico é habitualmente de 4.8 anos, sendo que os doentes são frequentemente interpretados como tendo uma patologia psiquiátrica.

Conclusões

As discinesias paroxísticas constituem um grupo de doenças raras caracterizadas por movimentos hi-

percinéticos. A grande maioria dos casos é de origem genética estando, no entanto, também descritos casos secundários. A terapêutica vai depender do subtipo de discinesia paroxística. A sua raridade e a exuberância dos movimentos tornam o seu diagnóstico um desafio, não sendo raro que os doentes sejam inicialmente catalogados como tendo uma doença de movimento psicogénica. A heterogeneidade fenotípica associada aos diferentes genes vem acrescentar novos desafios na avaliação destes doentes. ■

Referências bibliográficas

1. Chen W-J, Lin Y, Xiong Z-Q, Wei W, Ni W, Tan G-H, Guo S-L, He J, Chen Y-F, Zhang Q-J, Li H-F, Lin Y, Murong S-X, Xu J, Wang N, Wu Z-Y. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat. Genet.*. 2011;43:1252–1255.
2. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Ann. Neurol.*. 1995 ;38:571–579.
3. Erro R, Sheerin U-M, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov. Disord.*. 2014;29:1108–1116.
4. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Conside E, Tucker S, Lynch DR, Mathews KD, Swoboda KJ, Harris J, Soong BW, Ashizawa T, Jankovic J, Renner D, Fu YH, Ptacek LJ. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology*. 2004;63:2280–7.
5. Marsden C. D. FS. The paroxysmal dyskinesias. *Mov. Disord.*. 1994;3:310–345.
6. Spacey S, Adams P. Familial Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993
7. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, Selmer KK. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013;55:440–447.
8. Tian W-T, Huang X-J, Mao X, Liu Q, Liu X-L, Zeng S, Guo X-N, Shen J-Y, Xu Y-Q, Tang H-D, Yin X-M, Zhang M, Tang W-G, Liu X-R, Tang B-S, Chen S-D, Cao L. Proline-rich transmembrane protein 2 - negative paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 163 patients. *Mov. Disord.*. 2018;33:459–467.
9. Jankovic J, Demirkiran M. Classification of paroxysmal dyskinesias and ataxias. *Adv. Neurol.* 2002;89:387–400.
10. Ghezzi D, Viscomi C, Ferlini A, Gualandi F, Mereghetti P, DeGrandis D, Zeviani M. Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum. Mol. Genet.* . 2009;18:1058–1064.
11. Abhishek, Anand KS, Premsagar IC. Sporadic paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia: a frequently-misdiagnosed movement disorder. *Singapore Med. J.*. 2007 ;48:e250-2.
12. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2008;1:4–11.

ARTIGO DE REVISÃO

Complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)**Neurological complications of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection**

Rita Rodrigues¹, Renata Silva¹, Luís Malheiro², José Leal Loureiro¹, Sandra Moreira³

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira;

2-Serviço de Doenças Infeciosas, Centro Hospitalar de São João, Porto;

3-Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Senhora da Hora.

Resumo

Introdução: As complicações neurológicas associadas à infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) surgem em quase 70% dos indivíduos infetados, com incidência decrescente desde a disseminação da terapia anti-retroviral (TARV), mas mantendo um impacto significativo na qualidade de vida e mortalidade.

Objetivos: Este artigo pretende fazer uma revisão das principais complicações neurológicas associadas ao VIH, retratando o panorama epidemiológico atual e descrevendo as principais linhas de orientação diagnóstica e terapêutica.

Desenvolvimento: Após entrada em circulação, o VIH infeta precocemente o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hemato-encefálica e replicando-se principalmente na microglia e células da linhagem monocítica. As complicações neurológicas do VIH podem ocorrer durante a primoinfeção ou durante a fase sintomática da doença e afetam quer o SNC quer o sistema nervoso periférico. Algumas resultam da ação direta do VIH, tais como os distúrbios cognitivos associados ao VIH, a mielopatia vacuolar, algumas neuropatias periféricas e miopatias. Outras consistem em neoplasias oportunistas, como o linfoma primário do SNC, ou surgem no contexto de infeções oportunistas nomeadamente a meningite tuberculosa, a meningite criptocócica, a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a infeção por citomegalovírus e a toxoplasmose cerebral. Algumas destas entidades clínicas são definidoras de SIDA independentemente da contagem de linfócitos CD4+, dado o seu mau prognóstico e a importância para o início da TARV. Raramente, estes doentes podem desenvolver uma síndrome inflamatória de reconstituição imune do SNC em resposta à TARV, desmascarando ou agravando uma infeção oportunista ou desenvolvendo uma resposta imune contra antígenos do próprio.

Conclusões: Apesar da disseminação da TARV ter permitido uma diminuição global das complicações neurológicas associadas ao VIH e mortalidade associada, estas continuam a merecer especial atenção, pela sua frequência e especificidade. São necessários estudos que clarifiquem os mecanismos neuropatogénicos e que definam o papel específico dos antirretrovirais na prevenção e tratamento das complicações neurológicas nestes doentes.

Abstract

Introduction: Neurological complications related to Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection occur in almost 70% of HIV-infected patients and despite the

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Complicações neurológicas
VIH
Infeção

Key-words:

Neurological complications
HIV
Infection

Correspondência**com o autor:**

Rita Rodrigues
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
Rua Dr. Cândido de Pinho
4520-211 Santa Maria da Feira
arodrigues.rita@gmail.com

decreasing incidence since the highly active antiretroviral therapy (HAART) dissemination, these still have a significant impact on quality of life and mortality.

Objectives: The purpose of this article is to review the main neurological complications of HIV, overviewing its current epidemiology and approaching the practice guidelines for the diagnosis and management.

Main text: After entering the bloodstream, the HIV early infects the central nervous system (CNS), crossing the blood-brain barrier and replicating mainly in the microglia and other monocytic cells. The neurological complications of HIV infection may occur during the primoinfection or the symptomatic phase of the disease and affect both the CNS and the peripheral nervous system.

These conditions may result from a direct effect of HIV, as the HIV-associated neurocognitive disorders, vacuolar myelopathy, some peripheral neuropathies and also myopathies. Others include opportunistic tumors, as CNS primary lymphoma, or arise in the context of opportunistic infections, namely tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis, progressive multifocal leukoencephalopathy, cytomegalovirus infection and cerebral toxoplasmosis. Some of these entities are AIDS defining regardless of CD4+ lymphocyte count, given their poor prognosis and their importance for starting treatment with HAART. Rarely, HIV-infected patients may suffer a CNS immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART, which unmasks or worsens an opportunistic infection or results in an immune response against self-antigens.

Conclusions: Although the HAART dissemination has allowed a decreasing in prevalence and mortality associated to neurological complications of HIV, these complications still merit special attention because of their frequency and specificity. More studies are needed to clarify the neuropathogenic mechanisms and to define the specific role of antiretrovirals in the prevention and treatment of neurologic complications of HIV infection.

1. Introdução

A infeção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tornou-se uma pandemia desde 1981, ano em que foi descrito como entidade clínica distinta. Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem atualmente 36,7 milhões de pessoas infetadas em todo o mundo, a maioria por VIH-1 e uma minoria por VIH-2.⁽¹⁾

Portugal mantém as maiores taxas de prevalência e incidência em adultos da Europa Ocidental, com 57.574 casos notificados.⁽²⁾ Dos 886 novos casos reportados em 2017, 60,6% resultaram de transmissão heterossexual, 36,9% de transmissão homossexual e 1,5% do consumo de drogas injetáveis, refletindo a tendência para o aumento do número de casos associados a contactos sexuais de risco e diminuição dos associados à toxicod dependência.⁽²⁾ Com a introdução da terapia anti-retroviral (TARV) combinada em 1996, a infeção pelo VIH transformou-

-se numa doença crónica, com taxas de morbilidade e mortalidade decrescentes e uma sobrevida média que se aproxima da dos indivíduos seronegativos, se diagnosticada e tratada atempadamente.^(3,4)

As complicações neurológicas associadas ao VIH surgem em quase 70% dos indivíduos infetados, com uma incidência decrescente desde a disseminação da TARV, mas mantendo um impacto significativo na qualidade de vida e mortalidade.^(4,5,6) Enquanto algumas destas complicações dependem unicamente da ação do VIH, outras são causadas por infeções ou neoplasias oportunistas.^(4,5,6)

2. Objetivos

Este artigo pretende fazer uma revisão das principais complicações neurológicas associadas à infeção VIH, retratando o panorama epidemiológico atual e descrevendo as principais linhas de orientação diagnóstica e terapêutica.

3. Desenvolvimento

3.1 Neuropatogenia do VIH

O VIH é um lentivírus da família *Retroviridae*, transmitido por via sexual, hematogénica e vertical.^(5,7) Infeta principalmente linfócitos T auxiliares, mas também monócitos, macrófagos e células microgliais, que expressam o recetor de superfície CD4 e co-recetores CCR5 e/ou CXCR4.⁽⁵⁻⁹⁾ Dentro das células humanas, a transcrição do RNA viral depende da transcriptase reversa transportada pelo vírus. Não havendo enzimas reparadoras dos erros de transcrição, as mutações genéticas são frequentes, facilitando o desenvolvimento de resistências à terapêutica.⁽¹⁰⁾ Além disso, o VIH permanece inativo e num estado não-replicativo dentro das células, permitindo-lhe escapar à deteção e eliminação pelo sistema imunitário.^(7,10)

Após entrar em circulação, o vírus infeta precocemente o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hemato-encefálica (BHE), diretamente ou através de células infetadas, replicando-se principalmente na microglia e células da linhagem monocítica.^(8,9,11,12) O VIH infeta também os astrócitos, de forma limitada, não-replicativa e independente do recetor CD4, mas não os neurónios ou os oligodendrócitos.^(6,9,11,12)

A lesão do SNC ocorre por ação direta do vírus ou indiretamente através de fatores do hospedeiro.⁽¹⁰⁾ A lesão direta pelo VIH é atribuível às suas proteínas neurotóxicas, uma proteína do invólucro nuclear (gp120) e uma proteína ativadora transcripcional (Tat), as quais causam lesão sináptico-dendrítica, disfunção mitocondrial, astrocitose reativa, microgliose e morte celular.^(8,10,12,13) Os fatores do hospedeiro incluem fatores humorais, com libertação de citocinas e quimiocinas por células infetadas e não-infetadas, no contexto da resposta inflamatória viral.^(6,8,12,13) Este processo inflamatório local aumenta a permeabilidade da BHE, promovendo a entrada de macrófagos infetados no SNC e concentrações crescentes de neurotransmissores excitatórios.^(9,13)

A infeção por VIH está também associada a patologia do sistema nervoso periférico (SNP) sendo a polineuropatia sensitiva distal (PNSD) a entidade mais comum, atribuível a lesão neuropática pelo próprio vírus, desregulação imunitária e neurotoxicidade da TARV e da antibioterapia frequentemente utilizada.^(13,14,15)

Importa ainda considerar comorbilidades que amplificam o efeito patogénico do vírus, tais como co-infeções, álcool e drogas.⁽¹⁰⁾ Além disso, grande parte das

complicações neurológicas associadas à infeção por VIH resulta de infeções e neoplasias oportunistas que surgem no contexto da imunodeficiência.^(5,10)

3.2 História natural da doença

Primo infeção

A primo infeção por VIH pode ser assintomática ou apresentar-se sob a forma de uma síndrome retroviral aguda (SRA) de gravidade variável, duas a quatro semanas após o contágio, altura em que o diagnóstico pode ser possível apenas por *polymerase chain reaction* (PCR) do sangue periférico.^(10,11,16) A SRA ocorre em até 90% dos indivíduos infetados, com sintomas do tipo mononucleose, acompanhando o surto inicial de virémia plasmática e a queda abrupta das contagens de linfócitos CD4+.⁽¹¹⁾ Os sintomas neurológicos surgem em 10% destes indivíduos, tendencialmente naqueles com cargas virais mais elevadas no LCR, podendo afetar o SNC e o SNP (tabela I).^(16,17)

Tabela I. Complicações neurológicas da síndrome retroviral aguda

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningoencefalite asséptica	Polimiosite
Encefalomielite disseminada aguda	Síndrome da cauda equina
Mielite transversa	Nevrite braquial
	Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda

Fase assintomática ou de latência

A fase assintomática durante a qual ocorre um progressivo aumento da carga viral e diminuição das contagens de linfócitos CD4+, tem uma duração média de 10 anos nos doentes não-tratados, podendo prolongar-se até 30 anos naqueles que recebem TARV.^(4,5) Durante esta fase, podem verificar-se alterações assintomáticas do LCR, com pleocitose ligeira, hiperproteínoorraquia e bandas oligoclonais.⁽¹⁷⁾

Fase sintomática

Com a progressão da doença, as manifestações clínicas tornam-se mais frequentes (tabela II). Os sistemas de classificação da infeção por VIH variam conforme a entidade classificadora.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ No entanto, é unânime que determinadas entidades clínicas são definidoras de SIDA independentemente da contagem de linfócitos CD4+,

Tabela II. Complicações neurológicas associadas ao VIH

			CD4 > 500/mm ³	500/mm ³ > CD4 > 200/mm ³	CD4 < 200/mm ³		
Associadas ao VIH/TARV/ imuno-mediadas	Primoinfeção	Seroconversão	Meningite asséptica aguda/crónica/recorrente				
				DCL-VIH	DAV		
					Mielopatia vacuolar		
			PDIA	PDIC			
			SILD				
			Mononeuropatia múltipla				
			PNSD-ARV				
					PNSD-VIH		
			Polimiosite				
			Infecções e neoplasias oportunistas			Meningite tuberculosa/tuberculomas	
Reativação do Vírus Varicela Zoster							
		Toxoplasmose cerebral					
		LMP					
		Meningite criptocócica					
		LPSNC					
		CMV do SNC/SNP					

Legenda: CMV – Citomegalovírus; DAV – Demência Associada ao VIH; DCL-VIH – Défice Cognitivo Ligeiro Associado ao VIH; LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; LPSNC – Linfoma B Primário do Sistema Nervoso Central; PDIA – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda; PDIC – Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crónica; PNSD-ARV - Polineuropatia Sensitiva Distal Associada aos Antirretrovirais; PNSD-VIH – Polineuropatia Sensitiva Distal associada ao VIH; SILD – Síndrome de Infiltração Linfocítica Difusa; SNC – Sistema Nervoso Central; SNP – Sistema Nervoso Periférico; SRA – Síndrome Retroviral Aguda.

dado o mau prognóstico que acarretam e a sua importância para o início da TARV (tabela III).

3.3 Complicações neurológicas por ação direta do VIH

3.3.1 Cérebro

Distúrbios cognitivos associados ao VIH

Os distúrbios cognitivos resultam de degenerescência neuronal e da lesão sináptico-dendrítica diretamente atribuíveis ao VIH.^(10,11,13) Organizam-se em três entida-

des distintas⁽²¹⁾:

- Défice cognitivo assintomático (DCA): défice ligeiro em dois ou mais domínios cognitivos, sem repercussão nas atividades de vida diária;
- Défice cognitivo ligeiro associado ao VIH (DCL): défice ligeiro a moderado em dois ou mais domínios cognitivos, com repercussão leve sobre as atividades de vida diária;
- Demência associada ao VIH (DAV): défice moderado a grave em dois ou mais domínios cognitivos,

Tabela III. Complicações neurológicas associadas a SIDA

	SNC	SNP
Ação direta do VIH	Demência associada ao VIH Mielopatia vacuolar	PNSD-VIH
Infecções e neoplasias oportunistas	Tuberculose cerebral Encefalite/ventriculoencefalite, mielite/radiculomielite por CMV LMP Toxoplasmose cerebral Meningite criptocócica LPSNC	Polirradiculite, mononeuropatias múltiplas por CMV
Iatrogénicas		PNSD-ARV

Legenda: CMV – Citomegalovírus; LMP – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; LPSNC – Linfoma B Primário do Sistema Nervoso Central; PNSD-ARV – Polineuropatia Sensitiva Distal associada aos antirretrovirais; PNSD-VIH – Polineuropatia Sensitiva Distal associada ao VIH.

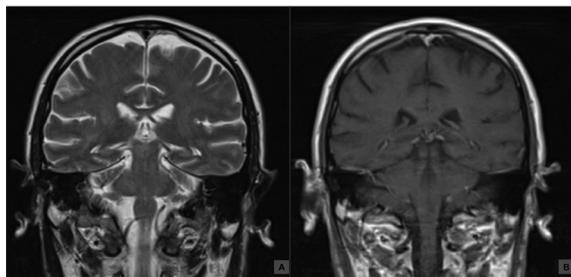
com repercussão profunda nas atividades diárias, tornando o doente dependente.

O DCA e o DCL podem surgir em estádios de imunossupressão leve a moderada, evoluindo ou não para demência. Com a disseminação da TARV, verificou-se uma diminuição significativa da prevalência de DAV, de 15% para 2%, enquanto o DCL mantém taxas de prevalência na ordem dos 30 a 50%.^(10,13,21,22) Mais recentemente, o aumento da esperança média de vida destes doentes resultou num discreto aumento da prevalência dos distúrbios cognitivos associados ao VIH.^(13,23) Os fatores de risco incluem uma carga viral elevada em estádios iniciais, baixa contagem de linfócitos CD4+, baixo índice de massa corporal, sintomas sistémicos, uso de drogas injetáveis e sexo feminino.⁽⁷⁾

A DAV é uma demência subcortical e uma das condições definidoras de SIDA. Inicia-se tipicamente com contagens de linfócitos CD4+ abaixo de 200/mm³, embora possa ocorrer com contagens superiores.⁽⁴⁾ Sem tratamento, evolui irreversivelmente ao longo de meses, com agravamento progressivo dos défices cognitivos, alterações neuropsiquiátricas e motoras.^(7,8,10) Desde a introdução da TARV, o curso clínico é mais variável: alguns doentes apresentam formas rapidamente progressivas, noutros a doença evolui mais lentamente e noutros existe recuperação parcial ou completa.^(7,23)

A ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) pode apresentar atrofia corticossubcortical associada a hiperintensidades periventriculares em T2, não captantes de contraste (figura 1).⁽²¹⁾ Estas lesões traduzem acumulação de água e não desmielinização, podem ser reversíveis com a TARV e implicam o diagnóstico diferencial com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).^(7,24) A espectroscopia pode mostrar um aumento

Figura 1. Demência associada ao VIH. RM-CE a revelar extenso hipersinal em T2 (A), sem tradução em T1 (B), interessando a substância branca periventricular fronto-parietal bilateral (de predomínio direito) e temporal direita, coroas radiadas, cápsulas internas, tálamos, pedúnculos cerebrais, protuberância e pedúnculos cerebelosos médios, correspondendo a edema intersticial, no contexto de leucoencefalopatia associada ao VIH.



da colina (refletindo astrocitose) e uma diminuição do N-acetil aspartato (refletindo lesão neuronal).⁽⁷⁾

A carga viral no líquido correlaciona-se com a gravidade da doença nos doentes não-tratados mas não naqueles submetidos a TARV.^(7,8,17)

O tratamento da DAV baseia-se na TARV, com três ou mais antirretrovirais.^(26,27) Nenhum agente neuroprotetor ou neuroreparador foi ainda validado para uso nos doentes com DAV.⁽²⁷⁾

3.3.2 Medula

Mielopatia Vacuolar

A mielopatia vacuolar (MV) é a mielopatia mais frequente nos doentes VIH.⁽⁷⁾ Nos indivíduos não tratados manifesta-se clinicamente em 5 a 10%, com uma prevalência *pos-mortem* muito superior (50%).^(4,7) Nos indivíduos sob TARV, esta patologia tornou-se pouco frequente, surgindo apenas em casos de imunossupressão grave.⁽⁴⁾

A MV resulta da degenerescência das vias longas, principalmente dos cordões laterais e posteriores da medula espinal torácica.^(4,6,7) Manifesta-se com paraparesia espástica não dolorosa progressiva, hiperreflexia, ataxia sensitiva e bexiga neurogénica.^(4,7,6,11) Os membros superiores são menos frequentemente afetados.^(4,6)

Sendo o diagnóstico definitivo apenas possível por biópsia, o diagnóstico é, na prática, de exclusão. Devem ser realizados exames complementares para excluir outras causas de mielopatia, incluindo níveis de vitamina B12, análise de LCR, serologias para citomegalovírus (CMV), vírus varicela zoster (VVZ), vírus herpes simples (VHS), vírus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I) e sífilis, cultura de micobactérias e exames de imagem.^(4,6,7,11) A RM medular é geralmente normal, mas pode revelar atrofia e hipersinal das colunas posteriores em T2, sem captação de contraste.^(7,11)

A TARV não se tem mostrado eficaz, permanecendo o tratamento sintomático.^(4,7,11)

3.3.3 Nervo

As neuropatias periféricas são as complicações neurológicas mais frequentes nos doentes VIH, com maior prevalência na era pós-TARV pelo aumento da sobrevivência.⁽²⁹⁾ Podem resultar do efeito direto do VIH, desregulação imune, infeções oportunistas (IO) ou da toxicidade da TARV.^(14,29)

Polineuropatia sensitiva distal

A polineuropatia sensitiva distal (PNSD) é a polineuropatia mais frequente, desenvolvendo-se principalmente em estadios de imunossupressão grave, com uma prevalência clínica de 30-60% e histopatológica *pos-mortem* próxima de 100%.^(14,29)

Pode dever-se a lesão direta pelo vírus e/ou à toxicidade da TARV, principalmente dos análogos nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores da protease.^(14,30)

Desde a introdução da TARV, ocorre com contagens mais elevadas de linfócitos CD4+ e mesmo com cargas virais indetectáveis, assumindo-se como fatores de risco: baixas contagens de linfócitos CD4+, défices nutricionais, diabetes mellitus, baixa densidade de fibras nervosas intraepidérmicas, uso de drogas neurotóxicas e consumo de álcool.^(15,17)

A apresentação clínica é semelhante para as formas causadas por lesão direta pelo vírus ou iatrogénicas.^(14,30) No entanto, a PNSD associada à TARV inicia-se geralmente de forma mais abrupta e rapidamente progressiva, algumas semanas após o início da terapêutica, podendo desmascarar uma PNSD subclínica.^(14,17) Os principais sintomas consistem em disestesias e alodinia simétricas, inicialmente nos pés, com progressão ascendente, podendo evoluir para o típico padrão de “meia e luva”,^(14,15,30)

O diagnóstico é essencialmente clínico. A eletromiografia e os estudos de condução nervosa são geralmente normais.⁽³⁰⁾ A biópsia de pele com medição da densidade das fibras nervosas intraepidérmicas é útil para o diagnóstico e monitorização da progressão da doença.

Nos doentes com PNSD associada à TARV, os sintomas geralmente melhoram após redução da dose ou suspensão do fármaco.⁽³¹⁾ Esta opção é muitas vezes difícil, principalmente quando há uma boa resposta laboratorial, devendo ser sempre discutida com o doente.⁽¹⁷⁾ O tratamento sintomático é semelhante ao de outras neuropatias dolorosas.^(14,17)

Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e crónica

Uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) do tipo Guillain-Barré pode ocorrer durante a SRA, nas fases precoces da infeção por VIH ou associada à SIRI.^(31,32) A apresentação clínico-patológica e a abordagem terapêutica são semelhantes às do indivíduo imunocompetente, à exceção do LCR que pode

não apresentar dissociação albumino-citológica devido a uma ligeira pleocitose linfocítica.^(6,14,29) Os casos de recorrência são raros.⁽³¹⁾

A polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica (PDIC) ocorre geralmente em estadios de imunossupressão moderada a grave.^(6,10) Ao contrário dos doentes não infetados, nos quais a doença apresenta um curso recorrente-remittente, nos doentes VIH é geralmente monofásica e lentamente progressiva.⁽³²⁾ O tratamento é semelhante ao dos doentes não-VIH, acrescendo a TARV.⁽³²⁾

Mononeuropatia múltipla

A mononeuropatia múltipla pode ocorrer em qualquer estadio da doença e caracteriza-se pelo desenvolvimento progressivo, ao longo de semanas, de défice sensitivo-motor assimétrico dos membros inferiores.^(6,29,32) Os sintomas podem tornar-se simétricos, atingir os membros superiores e, menos frequentemente, os nervos cranianos.⁽³²⁾

Apresenta geralmente bom prognóstico, com melhoria espontânea ou após corticoterapia.⁽³²⁾ No entanto, um padrão neuropático semelhante pode surgir no contexto de infeção pelo CMV, apresentando tratamento e prognóstico distintos.^(6,32,33)

3.3.4 Músculo

As complicações musculares podem ocorrer em qualquer estadio da infeção e apresentam um espectro clínico vasto, incluindo: 1) miopatias associadas ao VIH, designadamente polimiosite, miosite por corpos de inclusão, miopatia nemalínica, síndrome de linfocitose infiltrativa difusa, síndrome de emaciação, processos vasculíticos, síndromes miasténicas e fadiga crónica; 2) miopatias iatrogénicas; 3) piomiosite; 4) infiltração tumoral e 5) rabdomiólise.^(32,34) Um quadro clínico inespecífico de mialgias e fadiga é transversal à maioria destas complicações, tornando a abordagem diagnóstica difícil e exigindo, frequentemente, realização de biópsia muscular para o diagnóstico definitivo.⁽³²⁾ Podem ocorrer elevações assintomáticas da creatinina-cinase (CK) e aldolase em até 15% dos doentes.⁽³⁵⁾

Piomiosite

A piomiosite ocorre em estadios tardios da infeção VIH e caracteriza-se por abscessos musculares, frequentemente envolvendo o quadricípite, os glúteos e

o iliopsoas.⁽³²⁾ O agente mais comumente implicado é o *Staphylococcus aureus*.^(32,36) Um quadro inicialmente indolente de mialgias e febre baixa pode ser indistinguível do de outras miopatias inflamatórias.⁽³⁶⁾ A TC, a RM e a ecografia de tecidos moles podem ser úteis para o diagnóstico.^(32,36)

Polimiosite associada ao VIH

A polimiosite ocorre tipicamente nos estádios iniciais da infeção.^(32,37,38) As características clínicas e histológicas são semelhantes às da polimiosite em imunocompetentes, à exceção de geralmente ocorrer em indivíduos mais jovens e com níveis de CK mais baixos ou normais.^(35,37) A RM evidencia um hipersinal sem realce em anel em T2 (ao contrário da piomiosite, que tipicamente tem realce em anel), ajudando na realização de biópsia que faz o diagnóstico definitivo.^(37,39)

A maioria dos casos respondem favoravelmente à corticoterapia, podendo recorrer-se a outros imunomoduladores (como o metotrexato e a azatioprina) nos casos refratários.⁽³⁸⁾

Miosite por corpos de inclusão e Dermatomiosite

A miosite por corpos de inclusão (MCI) e a dermatomiosite (DM) são miopatias inflamatórias raras nos doentes VIH.^(32,40)

A MCI associada ao VIH tende a afetar doentes mais jovens e a apresentar-se com níveis de enzimas musculares mais elevados.⁽³²⁾ Embora não haja tratamento eficaz, alguns autores sugerem algum benefício com IGIV.⁽³²⁾

A DM está descrita associada à SRA e a estádios de imunossupressão moderados a graves.⁽⁴¹⁾ O tratamento de primeira linha é semelhante ao dos indivíduos imunocompetentes, com altas doses de corticóides, mas as IGIV também já foram descritas como promissoras nos casos refratários.^(40,41)

Miopatia induzida por zidovudina

A miopatia induzida por zidovudina é uma miopatia mitocondrial dose-dependente e reversível, que afeta até 17% dos doentes sob tratamento crónico com zidovudina.⁽³⁷⁾ Menos frequentemente pode ocorrer com outros inibidores da transcriptase reversa, lamivudina, zalcitabina e didanosina.^(34,42) Esta miopatia é clínica e imagiologicamente indistinguível da polimiosite associada ao VIH.^(34,37,42,43) Histopatologicamente, caracteriza-se pela presença de “fibras vermelhas rasgadas” e fibras

citocromo-oxidase-negativas.^(34,42)

A atividade espontânea anormal na EMG e as CK elevadas favorecem o diagnóstico de uma miopatia inflamatória em detrimento da miopatia induzida por zidovudina, embora a polimiosite também possa cursar com níveis baixos ou normais de CK.⁽⁴²⁾

O tratamento consiste na descontinuação da zidovudina e substituição por antirretrovirais alternativos.^(32,42,43)

Miopatia nemalínica

Existem casos raros reportados de miopatia nemalínica associada à infeção pelo VIH.^(32,44,45) Esta é uma miopatia lentamente progressiva e de gravidade variável.⁽³²⁾ Caracteriza-se por fraqueza muscular proximal, podendo afetar os músculos extensores do pescoço, causar disfagia e até mesmo falência respiratória.^(32,44) No exame histológico com tricrómio de Gomori identificam-se estruturas vermelhas escuras em forma de bastão, denominadas “corpos nemalínicos”.^(32,46)

O tratamento consiste em IGIV e/ou melfalano, havendo relatos de eficácia com prednisolona.^(44,45)

3.4 Infecções e neoplasias oportunistas

Apesar da significativa diminuição desde a introdução da TARV, a incidência anual de infeções oportunistas continua a aumentar em algumas regiões do mundo.⁽⁵⁾ Ocorrem geralmente em estádios avançados, quando as contagens de linfócitos CD4+ caem abaixo de 200/mm³, e podem afetar o SNC e o SNP.⁽⁵⁾ Muitas destas condições são definidoras de SIDA, incluindo a meningite tuberculosa, meningite criptocócica, LMP, infeção por CMV, toxoplasmose cerebral e o linfoma primário do SNC.^(5,13)

A reativação do VVZ e a neurosífilis podem ocorrer em qualquer estádio da infeção e, não sendo definidoras de SIDA, são aqui referidas pelas suas particularidades nestes doentes.

Meningite tuberculosa

A infeção por VIH constitui um fator de risco para formas disseminadas de tuberculose, incluindo a meningite tuberculosa.^(47,48) Nos países desenvolvidos, esta resulta geralmente da reativação da infeção prévia pela *Mycobacterium tuberculosis* em doentes imunodeprimidos, na sequência de disseminação hematogénica para as meninges.^(5,48-50)

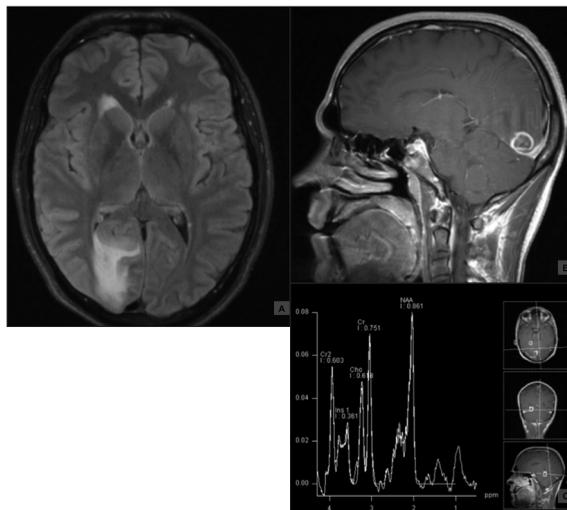
A meningite tuberculosa desenvolve-se geralmente

em estadios de imunossupressão severa.^(5,6) A sua apresentação clínica é semelhante à dos indivíduos imunocompetentes, à exceção do LCR tendencialmente menos inflamatório.^(6,47,49)

O teste da tuberculina e a análise de libertação de gama-interferão por QuantiFERON-TB Gold são pouco fiáveis, com sensibilidades de 31 e 60%, respetivamente.⁽⁵⁾ As culturas de micobactérias no LCR são demoradas e pouco sensíveis.^(47,49) A deteção por PCR é mais rápida e o seu uso combinado com a pesquisa de bacilos ácido-resistentes aumenta a sensibilidade para mais de 80%.^(5,47)

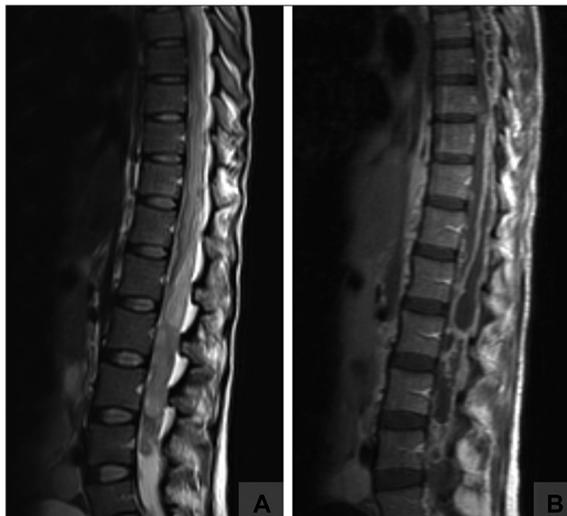
Os exames de imagem mostram frequentemente lesões ocupantes de espaço, como granulomas tuberculosos e abscessos, associadas a espessamento meníngeo (figura 2 e 3).⁽⁶⁾ Pode também ocorrer hidrocefalia e enfartes cerebrais por arterite.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾

Figura 2. Meningite tuberculosa. (A) RM-CE em ponderação FLAIR mostrando lesão expansiva corticossubcortical occipital direita, medindo cerca de 15,8 x 11,3x 8,4 mm nos seus maiores eixos, isointensa em FLAIR e com edema à periferia; (B) captação em anel estendendo-se à paquimeninge após injeção de produto de contraste. (C) No estudo espectroscópico encontra-se um pico de lípidos com presença quase nula de NAA, creatina e colina. As características imagiológicas são altamente sugestivas de granuloma associado a meningite tuberculosa.



O tratamento é igual ao dos indivíduos imunocompetentes, com tuberculostáticos durante pelo menos 12 meses.^(5,47-49) O atraso no seu início aumenta consideravelmente a mortalidade, pelo que deve ser iniciado assim que haja suspeita clínica.^(47,49) A TARV também deve ser iniciada o mais precocemente possível, preferencialmente nas primeiras oito semanas do tratamento com tuberculostáticos.⁽⁵⁰⁾ Os doentes com contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 50/mm³, beneficiam do início

Figura 3. Empiema medular tuberculoso. (A) RM medular em ponderação T2 a revelar coleção intracanal com cerca de 9,5mm de maior espessura, interessando o espaço subdural medular de T4 a L4, e que após contraste (B) exhibe realce heterogéneo e irregular, com esboço de formações loculadas na vertente lombar inferior. Condiciona compressão e moldagem do cordão medular subjacente, que exhibe hipersinal espontâneo em T2 (A) a traduzir edema medular por provável congestão venosa. O conjunto das imagens é compatível com empiema medular contendo lesões abcedadas, traduzindo lesões de índole granulomatosa (tuberculose).



da TARV nas primeiras duas semanas, pela redução da morbimortalidade associada.^(50,51)

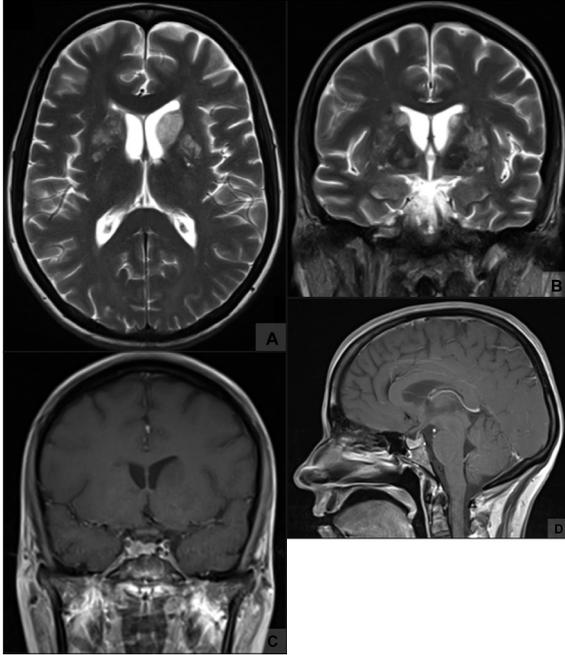
Meningite criptocócica

A meningite criptocócica é a infeção fúngica mais frequente nos doentes VIH.^(5,52) Apesar da incidência decrescente, está associada a morbilidade e mortalidade elevadas.^(3,6,11,17,52) Resulta da reativação de uma infeção latente pelo *Cryptococcus neoformans*, após disseminação hematogénica para as meninges e acumulação de esporos nos espaços perivasculares, formando “quistos em bolha de sabão”.^(5,52)

É uma meningite crónica, com alta propensão para o desenvolvimento de hidrocefalia comunicante e hipertensão intracraniana.^(5,6) Apenas 1/3 dos doentes apresentam sinais meníngeos clássicos.^(6,17) A apresentação focal, sob a forma de criptocomas, é muito menos frequente.⁽¹⁷⁾

O exame citoquímico do LCR é normal em 25 a 30% dos casos.^(5,17) Nos restantes, pode verificar-se aumento da pressão de abertura, pleocitose linfocítica moderada, hiperproteinorraquia e consumo de glicose.⁽⁵⁾ O diagnóstico de meningite criptocócica pode ser realizado através do doseamento do antígeno criptocócico ou da visualização de leveduras capsuladas no LCR com tinta-

Figura 4. Meningite criptocócica. (A e B) RM-CE em T2 a revelar focos de hipersinal, arredondados, localizados nos núcleos caudados (predomínio esquerdo), braços anteriores das cápsulas internas e núcleos lenticulares. Algumas destas áreas exibem contornos arredondados e limites bem definidos, ao longo dos espaços perivascularares alargados, traduzindo infiltração por pseudoquistos gelatinosos com formação de criptocomas. (C e D) RM-CE em T1 com gadolínio mostrando ausência de realce anômalo pelas lesões acima descritas. (C) As lesões referidas apresentam ténue hipossinal em T1. (D) É ainda evidente uma lesão mesencefálica com características de sinal semelhantes, hipointensa em T1 e sem captação de contraste.



-da-china, embora as culturas sejam mais demoradas.^(17,53) A neuroimagem é geralmente normal, mas pode revelar hidrocefalia, meningite da base e criptocomas, sob a forma de granulomas captantes de contraste (figura 4). As lesões são tipicamente multifocais e evoluem posteriormente para focos sequelares hiperintensos em T2 e FLAIR.⁽¹⁷⁾

O tratamento inclui TARV e terapêutica antifúngica com anfotericina B e flucitosina durante pelo menos duas semanas, seguido de fluconazol durante pelo menos oito semanas.^(5,11,20) A profilaxia secundária com fluconazol deve ser mantida pelo menos 12 meses, ponderando-se a sua suspensão nos casos de contagens de linfócitos CD4+ superiores a 100/mm³ e níveis de VIH indetetáveis durante 3 meses.⁽²⁰⁾

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A LMP é uma doença desmielinizante subaguda progressiva causada pela reativação da infeção latente pelo vírus JC (VJC), que infeta de forma assintomática 50-

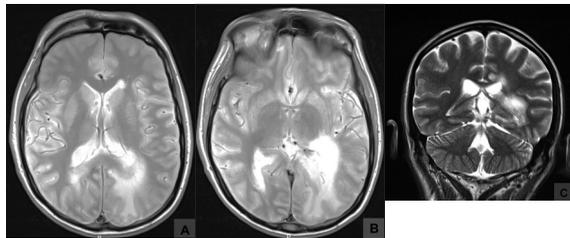
90% da população, na infância ou idade adulta precoce.^(5,11,54,55) O VJC infeta principalmente oligodendrócitos e astrócitos, causando lise celular e lesões desmielinizantes multifocais coalescentes.^(5,6)

Manifesta-se em indivíduos imunocomprometidos, principalmente naqueles infetados pelo VIH (80% dos casos).^(17,55) Nestes, ocorre geralmente com contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 100/mm³.⁽⁵⁴⁾ Apesar da incidência anual decrescente pós-TARV, esta diminuição ficou muito aquém do esperado, provavelmente pelo efeito ativador das proteínas do VIH sobre o VJC.⁽⁵⁾ Atualmente, a prevalência em doentes com SIDA é de 0,9-1,8%.^(13,54)

Clinicamente apresenta-se com sinais neurológicos focais, disfunção cognitiva e outros sinais corticais, com instalação ao longo de semanas.^(11,54,55) Raramente, a instalação pode ser aguda e mimetizar um AVC.⁽⁵⁾ Apesar da focalidade das lesões, estas geralmente não causam efeito de massa nem hipertensão intracraniana.⁽¹¹⁾

Na RM-CE, as lesões são geralmente multifocais, bilaterais e inicialmente assimétricas, mais frequentes na substância branca fronto-parieto-occipital, evoluindo de forma confluenta e podendo excepcionalmente atingir a substância cinzenta (figura 5).^(52,54,56) Geralmente não há edema perilesional e a captação de contraste é sinal de bom prognóstico, principalmente se associada a SIRI.^(5,52)

Figura 5. Leucoencefalopatia multifocal progressiva. (A, B e C) RM CE em T2 com lesões hiperintensos da substância branca, estendendo-se desde planos subcorticais até às regiões periventriculares, com maior expressão (A) na região parietal esquerda, estendendo-se ao lado oposto através da região posterior do corpo caloso, com algumas zonas de aparente descontinuidade (nomeadamente nas regiões frontais), mas prolongando-se (B) aos lobos temporal e occipital, (C) à região nucleocapsular e ao pedúnculo cerebral do mesmo lado (não visível).



O LCR é inespecífico, podendo apresentar pleocitose linfocítica ligeira e hiperproteinorraquia moderada.^(6,11,54) O diagnóstico de LMP é feito por PCR do DNA viral no LCR, com sensibilidade de 80% e especificidade de 95%.^(6,54) Um teste negativo não exclui o diagnóstico, devendo ser repetido se houver suspeita elevada.⁽⁵⁴⁾ O diagnóstico definitivo pode ser obtido por biópsia cere-

bral, sendo esta raramente necessária e evitada dado o seu carácter invasivo.^(6,55)

O tratamento consiste na TARV, permitindo melhoria clínica e aumento da sobrevida em alguns doentes.^(6,55) Nenhum antiviral dirigido ao VJC se mostrou útil até agora e os corticoides estão apenas indicados se houver SIRS associada.^(5,55)

Infeção por Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) é muito prevalente na população, infetando a maioria das pessoas antes da idade adulta de forma assintomática ou com sintomas tipo mononucleose, e permanecendo latente para o resto da vida.^(11,52)

A reativação do vírus pode ocorrer em indivíduos imunocomprometidos.⁽¹⁰⁾ A infeção do sistema nervoso manifesta-se geralmente com contagens inferiores a 50/mm³, sob a forma de encefalite, ventriculite, mielite, radiculite, polineuropatia e/ou mononeuropatia múltipla.^(11,32,52) A encefalite/ventriculoencefalite por CMV tem uma clínica variável podendo apresentar-se sob a forma de demência rapidamente progressiva, parésia de pares cranianos, ataxia, hemiparésia, crises epilépticas ou coma.^(5,6,11,54,57) Quando há atingimento neurológico, o doente apresenta frequentemente manifestações prévias ou concomitantes de infeção pelo CMV noutras localizações, principalmente retinite, e não é raro coexistirem outras infeções oportunistas.⁽⁵⁴⁾

Embora 50% dos casos de ventriculoencefalite não apresentem alterações na RM-CE, a alteração mais frequente consiste no reforço periventricular e meníngeo após contraste, com ou sem ventriculomegalia.^(5,6,57) Nos indivíduos com mielorradiculite e polirradiculite, pode observar-se espessamento e captação de contraste radicular.⁽³²⁾

O estudo citoquímico do LCR na encefalite por CMV é geralmente inespecífico com proteinorráquia e pleocitose neutrofílica, mais proeminentes em indivíduos com atingimento radicular.^(6,11,54) A deteção de DNA viral no LCR por PCR é crucial para o diagnóstico e avaliação da resposta terapêutica, com sensibilidade superior a 80% e especificidade superior a 90%.^(6,54)

Apesar da escassa evidência, todos os doentes devem iniciar TARV associada a um antivirico dirigido, adotando-se o ganciclovir como primeira-linha.^(11,20,54) A profilaxia secundária deve ser mantida até ser alcançada uma reconstituição imune sustentada.^(5,11,20)

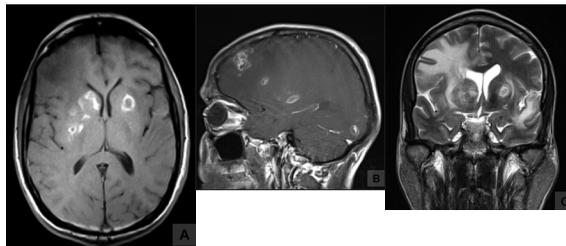
Toxoplasmose cerebral

A toxoplasmose cerebral é a infeção oportunista do SNC mais comum e a principal causa de lesão focal do SNC nos doentes VIH.^(5,6,52) A sua incidência diminuiu desde a introdução da TARV.⁽⁵⁾

O agente infeccioso implicado é o *Toxoplasma gondii*. Nos indivíduos imunocompetentes, a infeção é geralmente subclínica e permanece latente sob a forma de bradizoítos que se alojam no músculo e no cérebro.^(11,52) Nos doentes VIH, a doença surge habitualmente com contagens de linfócitos CD4+ abaixo de 100-200/mm³, pela reativação da infeção latente.^(5,6,11,52) O quadro clínico, bastante variado, consiste numa encefalite subaguda caracterizada por défices motores, disfunção cognitiva, alteração do estado mental e crises convulsivas.^(6,11)

Na neuroimagem encontram-se lesões com captação de contraste em anel, com edema circundante, predominantemente na interface corticossubcortical e gânglios da base (figura 6).^(6,52,58)

Figura 6. Toxoplasmose cerebral. (A e B) RM CE em ponderação T1 com gadolínio a revelar múltiplas lesões arredondadas corticossubcortical e nucleocapsulares bilaterais, caracterizadas por realce em anel (e hipersinal periférico em T1 e T2, não visível nas imagens). (B) Sobressai uma lesão frontal direita pelas suas maiores dimensões e edema adjacente, a condicionar maior efeito de massa local. (C) RM CE em T2-gradient echo destacando um foco de elevada susceptibilidade magnética numa lesão lenticular esquerda, a traduzir provável conteúdo hemorrágico.



Apesar de serologias positivas para toxoplasmose não fazerem isoladamente o diagnóstico, um teste negativo torna este diagnóstico pouco provável, já que apenas 3% dos doentes apresentam serologias negativas.⁽⁵⁾ A deteção do parasita no LCR por PCR é específica, mas tem uma sensibilidade de apenas 50%.^(5,6)

A terapêutica combinada com pirimetamina e sulfadiazina oral é recomendada durante pelo menos seis semanas e até melhoria imagiológica comprovada, devendo manter-se a profilaxia secundária até que seja obtida uma reconstituição imune sustentada.^(5,6,11,20) Cerca de 20-60% dos doentes morrem no primeiro ano após o diagnóstico, sendo que aqueles com idade superior a 45 anos, imunossupressão grave, encefalopatia ou outras

doenças definidoras de SIDA apresentam pior prognóstico.⁽⁵⁾

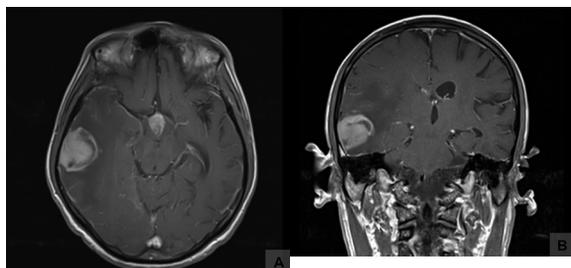
Linfoma primário do SNC

O linfoma primário do SNC (LPSNC) é uma doença rara, cuja incidência diminuiu consideravelmente com a TARV.^(5,6,53) Surge em estadios avançados, com contagens inferiores a 50-100/mm³, e constitui a segunda principal causa de lesão focal do SNC, a seguir à toxoplasmose.^(5,6,11,33) Resulta quase sempre da infeção de linfócitos B pelo vírus Epstein-Barr (EBV).^(6,11,33,54,59)

Os doentes apresentam-se com alteração do estado de consciência, alterações cognitivas, sinais focais, cefaleias e, menos frequentemente, parésias de nervos cranianos e crises epiléticas.^(5,6,11,54,59) Os sintomas B sistémicos ocorrem em cerca de 80% dos casos, à exceção da febre que geralmente não está presente.⁽⁶⁾

Na RM-CE são típicas lesões multifocais captantes de contraste, predominantemente supratentoriais, com envolvimento do corpo caloso e gânglios da base, associadas a infiltração do epêndima e meninges adjacentes, edema e efeito de massa (figura 7).^(6,11,24,54,58,59) A espectroscopia mostra um pico elevado de colina e no SPECT e na FDG-PET as lesões são altamente captantes, características que permitem diferenciar o LPSNC da toxoplasmose.^(5,6,50) A PCR para o EBV no LCR é sensível e específica.⁽⁶⁾

Figura 7. Linfoma primário do SNC. (A e B) RM CE em T1 com gadolínio a revelar (A) lesões ocupantes de espaço em localização corticossubcortical temporal direita e no hipotálamo, com proclividade para a cisterna supresselar, captantes de contraste. As lesões apresentam discreto componente hemático, acompanham-se de edema, mais extenso à periferia da lesão temporal direita. Esta lesão manifesta ainda restrição à difusão (não visível) e (B) efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, a condicionar desvio ligeiro das estruturas medianas.



O prognóstico é mau independentemente do tratamento, com uma sobrevida média de 2 meses.⁽⁵⁾ O uso de corticóides permite regressão tumoral e melhoria clínica transitórias.⁽⁵⁸⁾ Quando se pretende realizar biópsia cerebral para esclarecimento diagnóstico, os corticóides

devem ser evitados, já que alteram a histopatologia.^(5,6,11)

Apesar de controverso, o melhor tratamento deve incluir otimização da TARV.^(5,11,54) A radioterapia holocraniana parece permitir uma melhoria em grande parte dos doentes, podendo aumentar a sobrevida.^(5,6,54) Os esquemas de quimioterapia, incluindo metotrexato, são cada vez mais usados.^(6,11,59)

Neurosífilis

A sífilis não constitui uma verdadeira infeção oportunista, afetando, contudo, 1,5% dos doentes com SIDA, sendo nestes o envolvimento neurológico mais precoce.⁽⁵²⁾

Apesar da incidência decrescente até ao início do novo milénio, tem-se verificado desde então uma tendência inversa, com aumento entre os doentes VIH homossexuais, provavelmente pelo aumento dos comportamentos de risco decorrentes da disseminação da TARV.⁽⁶⁰⁾

Além de apresentar os mesmos fatores de risco e formas de transmissão, a sífilis aumenta o risco de infeção e transmissão do VIH e, por sua vez, os doentes VIH têm maior risco de adquirirem sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis.⁽⁶⁰⁾

Vários estudos têm demonstrado que a infeção por VIH modifica a apresentação clínica da sífilis, tornando mais exuberantes e persistentes as manifestações dermatológicas primárias e mais frequentes as formas secundárias, associando-se a um curso atípico, mais precoce e agressivo.^(6,60,61) Os principais fatores de risco para neurosífilis incluem contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 350/mm³, títulos altos de reagina plasmática rápida (RPR > 1:32), sexo masculino e ausência de TARV.^(6,60)

Assim, está preconizada a realização de punção lombar a todos os doentes com sífilis que apresentem sintomas neurológicos ou oculares, bem como a todos os doentes VIH com sífilis latente ou assintomática de duração indeterminada.⁽⁶⁰⁾ Visto que a própria infeção por VIH pode causar pleocitose e hiperproteinorraquia, nestes doentes o diagnóstico de neurosífilis deve basear-se na clínica e nos testes serológicos do LCR.^(60,61) Entre estes, o VDRL é o mais específico, enquanto o FTA-ABS é o mais sensível.^(6,60)

Os esquemas terapêuticos são iguais aos recomendados para os indivíduos imunocompetentes.^(20,60,61)

Reativação do vírus varicela-zoster

O VVZ é um vírus ubiquitário, cuja infeção primária ocorre geralmente na infância, sob a forma de varicela,

permanecendo depois latente nos gânglios das raízes dorsais e dos nervos cranianos.⁽⁶²⁾ A reativação pode ocorrer décadas mais tarde, por declínio da imunidade celular, nos idosos e nos imunocomprometidos.⁽⁶³⁾ Esta reativação resulta numa entidade clínica distinta, o herpes-zoster, que nos doentes VIH tem uma maior incidência, recorrência, gravidade e duração do que na população geral.⁽⁶²⁾ As complicações neurológicas são também mais frequentes no doente VIH, consistindo na meningite, meningoencefalite, cerebelite, vasculite do SNC, mielite, radiculite e polinevrite, as quais surgem, na maioria dos casos, simultaneamente ou após o exantema.^(30,62,63)

A pesquisa de DNA viral por PCR no LCR é essencial para o diagnóstico de envolvimento neurológico.⁽⁶³⁾ O tratamento deve ser iniciado imediatamente com aciclovir 14 a 21 dias se houver atingimento do SNC, e no mínimo sete dias no caso de radiculite isolada.^(20,63)

3.5 Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)

A SIRI consiste no agravamento clínico paradoxal após início da TARV e ocorre geralmente entre o terceiro e o sexto mês.⁽⁶⁴⁾ Deve-se à restituição da função imune associada a uma resposta imunitária exagerada, com infiltração inflamatória perivascular e parenquimatosa dos tecidos.⁽⁶⁵⁾

A SIRI do SNC tem uma incidência de 1%, embora esta incidência e a mortalidade variem de acordo com vários fatores.^(64,65) São fatores de risco para o desenvolvimento de SIRI: o indivíduo naïve para TARV, contagens de linfócitos CD4+ inferiores a 50/mm³ pré-TARV, rápido aumento das mesmas e queda da carga viral após o seu início, IO clínica ou subclínica previamente à reconstituição imune, anemia e níveis elevados de IL-6 e de recetores solúveis de IL-6 plasmáticos.^(13,64)

A iniciação da TARV pode agravar ou desmascarar uma IO pré-existente conhecida, num processo que parece envolver respostas imunes dirigidas a antígenos específicos dos microrganismos.^(13,65) Por outro lado, na ausência de uma IO, os mecanismos patogénicos incluem uma resposta imune dirigida a antígenos do hospedeiro, podendo cursar com encefalite progressiva, síndrome de Guillain-Barré e lesões axonais e desmielinizantes do SNC.⁽⁶⁵⁾

As IO consistentemente associadas à SIRI incluem a meningite tuberculosa, reativação de VVZ, meningite criptocócica, LMP e toxoplasmose, estando também

descrita em doentes com LPSNC e DAV.^(13,64,65) O agravamento clínico acompanha-se geralmente de alterações neurorradiológicas, sendo a RM com gadolínio o melhor exame para a demonstração de agravamento ou surgimento de lesões captantes de novo.⁽⁶⁴⁾ A presença de alterações radiológicas sem tradução clínica designa-se de SIRI assintomática.⁽⁶⁴⁾

O tratamento da SIRI pode implicar o adiamento ou descontinuação da TARV, principalmente quando surge no contexto de uma IO.⁽⁶⁴⁾ O uso de corticoides é controverso e tem sido aconselhado apenas no caso de hipertensão intracraniana com herniação cerebral eminente.⁽⁶⁴⁾

4. Conclusões

Apesar da disseminação da TARV ter permitido um aumento significativo da sobrevivência dos indivíduos infetados pelo VIH e uma diminuição global das complicações neurológicas e mortalidade associada, estas continuam a merecer especial atenção, pela sua frequência e especificidade.

O aumento da esperança média de vida e a cronicidade da infeção pelo VIH têm alterado a natureza da morbilidade associada, tornando mais relevantes as consequências da exposição contínua à TARV e outras terapêuticas.^(3,13) Por outro lado, apesar da menor incidência de IO, algumas delas não sofreram uma redução equivalente ao esperado, desenvolvem-se com contagens de linfócitos CD4+ superiores e mantêm altas taxas de mortalidade.⁽⁵⁾

As alterações epidemiológicas das complicações neurológicas têm sido mais notórias nos países desenvolvidos, onde a TARV está disseminada e amplamente acessível.^(3,5,6) No entanto, nos países em desenvolvimento o panorama é diferente e estas complicações continuam a ter um impacto significativo em termos de saúde pública, com um espetro semelhante à da era pré-TARV.^(5,6,13)

São necessários mais estudos que clarifiquem os mecanismos neuropatogénicos, que esclareçam quais os antirretrovirais com melhor penetração no SNC e qual o seu papel específico na prevenção e tratamento das diferentes complicações neurológicas associadas à infeção por VIH. ■

Referências bibliográficas

1. HIV/AIDS Fact Sheet. Media Centre of World Health Organization. Última revisão: Julho 2017. Disponível em: <http://>

- www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
2. Aldir I et al. Infecção VIH e SIDA: desafios e estratégias 2018. Programa Nacional para a Infecção VIH e SIDA, Direção Geral da Saúde 2018; 1: 4-6.
 3. Nakagawa F, May M and Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013; 26: 17-25.
 4. Boissé L, Gill J, Power C. HIV Infection of the Central Nervous System: Clinical Features and Neuropathogenesis. *Neurologic Clinics* 2008; 26: 799-819.
 5. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurology* 2012; 11: 605-617
 6. Bilgrami M, O'Keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III. Handbook of Clinical Neurology 3rd series.* Elsevier 2014; 121 (90): 1321-1344.
 7. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurology* 2005; 4: 543-555.
 8. Mirza A, Rathors MH. Human Immunodeficiency Virus and the Central Nervous System. *Seminars in Pediatric Neurology.* Elsevier 2012; 19: 119-123.
 9. Hult B, Chana G, Masliah E, Everall I. Neurobiology of HIV. *International Review of Psychiatry* 2008; 20(1): 3-13.
 10. Ellis RJ, Calero P, Stockin MD. HIV Infection and the Central Nervous System: A Primer. *Neuropsychology Review* 2009; 19: 144-151.
 11. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic Presentations of AIDS. *Neurologic Clinics.* Elsevier 2010; 28: 253-275.
 12. Malik S, Eugenin EA. Mechanisms of HIV Neuropathogenesis: Role of Cellular Communication Systems. *Current HIV Research* 2016; 14(5): 400-411.
 13. Thakur KT, Boubour A, Birbeck GL et al. Global HIV Neurology: A Comprehensive Review. *AIDS* 2018; epublication ahead of print.
 14. Gonzalez-Duarte A, Robinson-Papp J, Simpson DM. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. *Neurologic Clinics* 2008; 26: 821-832.
 15. Kamerman PR, Wadley AL, Cherry CL. HIV-Associated Sensory Neuropathy: Risk Factors and Genetics. *Current Pain and Headache Reports* 2012; 16: 226-236.
 16. Howard R, Curtis C, Manji H. Neurological disorders resulting from HIV. *Infection in the Nervous System. A Queen Square Textbook* 2nd edition, 2016; 9: 379-389.
 17. Manji H, Miller R. The neurology of HIV infection. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75 Suppl 1: i29-35.
 18. Weinberg JL, Kovarik CL. The WHO Clinical Staging System for HIV/AIDS. *Virtual Mentor* 2010; 12(3): 202-206.
 19. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponível em http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 20. Behrens G, Pozniak A, Puoti M, Miro JM. European AIDS Clinical Society Guidelines 2017. Disponível em www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf
 21. Martinella A, Lanzafame M, Ferrari S et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *Journal of Neurology* 2015; 262(5): 1317-1327.
 22. Valcour V, Chalermchai T, Ananworanich J et al. Central Nervous System Viral Invasion and Inflammation During Acute HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 2012; 206: 275-82.
 23. Clifford DB. HIV Associated Neurocognitive Disorder. *Current Opinion in Infectious Disorders* 2017; 30 (1): 117-122.
 24. Corr P. Imaging of neuro-AIDS. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61(3): 295-299.
 25. Cassol E, Misra V, Morgello S, Gabuzza D. Applications and Limitations of Inflammatory Biomarkers for Studies on Neurocognitive Impairment in HIV Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2013; 8(5): 1087-1097.
 26. Ellis R. Evidence-Based Treatment for HIV-Associated Dementia and Cognitive Impairment: Why So Little?. *PLoS Clinical Trials* 2007; 2(3): e15.
 27. Rumbaugh JA, Steiner J, Sacktor N, Nath A. Developing neuroprotective strategies for treatment of HIV-associated neurocognitive dysfunction. *Future HIV Therapy* 2008; 2(3): 271-280.
 28. Richie MB, Pruitt AA. Spinal Cord Infections. *Neurologic Clinics* 2013; 31 (1): 19-53.
 29. Nookala A, Mitra J, Kumae A et al. An Overview of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Common Neurological Complications: Does Aging Pose a Challenge? *Journal of Alzheimer's Disease* 2017; 60: 169-193.
 30. Sindic CJM. Infectious Neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 2013; 26: 510-515.
 31. Said G. Infectious Neuropathies. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 115-137.
 32. Prior DE, Song N, Cohen JA. Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2018; 387: 27-36.
 33. Zunt JR. Central Nervous System infection during immunosuppression. *Neurologic Clinics* 2002; 20(1): 1-22.
 34. Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve* 2005; 32: 247-260.
 35. Roedling S, Pearl D, Miller RF et al. Unusual muscle disease in HIV infected patients. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80: 315-317.
 36. Widrow CA, Kellie SM, Saltzman BR. Pyomyositis in patients with the Human Immunodeficiency Virus: An unusual form of disseminated bacterial infection. *The American Journal of Medicine* 1991; 91: 129-136.
 37. Tehranzadeh J, Ter-Oganessian RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiology* 2004; 33(6): 311-320.
 38. Johnson RW, Williams FM, Reveille JD et al. Human Immunodeficiency Virus-Associated Polymyositis: A Longitudinal Study of Outcome. *American College of Rheumatology* 2003; 49(2): 172-178.
 39. Schulze M, Kötter Im Horgor M et al. MRI Findings in Inflammatory Muscle Diseases and Their Noninflammatory Mimics. *American Journal of Radiology* 2009; 192: 1708-1716.
 40. Rajadhyaksha A, Baheti TG, Jain N et al. Dermatomyositis – a rare presentation of HIV seroconversion illness. *Journal of Clinic Rheumatology* 2012; 18: 298-300.
 41. Carroll MB, Holmes R. Dermatomyositis and HIV infection: case report and review of the literature. *Rheumatology International* 2011; 31: 673-679.
 42. Peters BS, Winer J, Pinching AJ et al. Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86: 5-15.
 43. Walsh RJ, Amato AA. Toxic Myopathies. *Neurologic Clinics* 2005; 23: 397-428.
 44. Rowland LP. HIV-related neuromuscular diseases: nemaline myopathy, amyotrophic lateral sclerosis and bibrachial amyotrophic diplegia. *Acta Myologica* 2011; 30: 29-31.
 45. Milone M, Katz A, Amato AA, et al. Sporadic late onset nemaline myopathy responsive to IVIg and immunotherapy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 272-276.
 46. North KN, Laing NG, Wallgren-Pettersson C and the ENMC International Consortium on Nemaline Myopathy. Nemaline myopathy: current concepts. *Journal of Medical Genetics* 1997; 34: 705-713.
 47. Cho TA, Venna N. Management of acute, recurrent and chronic meningitides in adults. *Neurologic Clinics* 2010; 28:

- 1061-1088.
48. Vinnard C, MacGregor RR. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Reports* 2009; 6(3): 139-145.
 49. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin* 2015; 0: 1-15.
 50. Havlir DV, Kendall MA, Sanne I et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 1482-91.
 51. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Managing common coinfections and comorbidities 2013; 8: 163-165
 52. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. Central Nervous System Infections associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2008; 28: 2033-2058.
 53. Wadhwa A, Kaur R, Bhalla P. Profile of Central Nervous System disease in HIV/AIDS patients with special reference to cryptococcal infections. *Neurologist* 2008; 14(4): 247-251.
 54. Skiest DJ. Focal Neurological Disease in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 103-115.
 55. Augusto L, Neves N, Sarmiento A et al. Clinical and Radiological Characterization of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. *Acta Médica Portuguesa* 2015;28(3): 286-296.
 56. Weiss PJ, DeMarco JK. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Images in clinical medicine. The New England Journal of Medicine* 1994; 330(17): 1197.
 57. Anderson AM, Mosunjac MB, Oshinski JN et al. Simultaneous typical and extraordinary imaging findings of AIDS-associated cytomegalovirus encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 307: 174-177.
 58. Corr P. Imaging of neuro-AIDS. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 61: 295- 299.
 59. Mohile NA, Abrey LE. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neurologic Clinics* 2007; 25: 1193-1207.
 60. Farhi D, Dupin N. Management of syphilis in the HIV-infected patient: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 539-545.
 61. Hook EW. Syphilis. *Lancet* 2017; 389: 1550-1557.
 62. Birlea M, Arendt G, Cohrs RJ et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *Journal of the Neurological Sciences* 2011; 304(1-2): 22-24.
 63. Corti M, Trione N, Mamanna L et al. Acute meningoencephalomyelitis due to varicella-zoster virus in an AIDS patient: report of a case and review of the literature. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011; 44(6): 784-786.
 64. McCarthy M, Nath A. Neurologic Consequences of the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2010; 10:467-475.
 65. Martin-Blondel G, Delobel P, Lennart TM et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain* 2011; 134: 928-946.

ARTIGO DE REVISÃO

Doenças funcionais / psicogénicas em Neurologia – Síndromes clínicas e diagnóstico pela positiva**Functional / psychogenic neurologic disorders – Clinical syndromes and diagnosis based on positive features**

Rui Araújo, Isabel Santana

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Resumo

Introdução: As doenças funcionais/psicogénicas correspondem a um grupo de patologias que têm em comum a ausência de doença “estrutural” do sistema nervoso. O elevado número de doentes, o pouco à-vontade da comunidade médica com estas patologias, assim como a ausência de treino específico e investigação por neurologistas levou a que as doenças funcionais/psicogénicas fossem consideradas “uma crise” para a Neurologia. Nos últimos anos tem-se assistido a desenvolvimentos significativos em termos de diagnóstico, fisiopatologia, e tratamento.

Objetivo: Revisão da literatura respetiva às síndromes clínicas funcionais e doenças funcionais nas diferentes áreas/subespecialidades da Neurologia, com enfoque nos critérios de diagnóstico, fisiopatologia e tratamento.

Desenvolvimento: O diagnóstico deverá ser feito pela positiva, com base na inconsistência e incongruência. As doenças funcionais podem manifestar-se como alterações da força muscular, da sensibilidade, de pares cranianos e da postura e da marcha. Podem apresentar-se como quadro deficitários agudos em contexto de via verde do AVC, crises psicogénicas não epiléticas, doenças do movimento funcionais e mesmo doenças cognitivas funcionais. Recentemente, tem sido valorizado o aspeto clínico para o diagnóstico, em detrimento dos aspetos psicológicos ou antecedentes psiquiátricos. Estudos com RM funcional demonstram a ativação anómala de circuitos entre áreas motoras suplementares e o sistema límbico. Ainda que a evidência seja pouco robusta, recomenda-se uma abordagem precoce, direta e objetiva no esclarecimento do diagnóstico, assim como a integração em programas de reabilitação (fisioterapia ou psicoterapia).

Conclusões: Os aspetos clínicos que permitem o diagnóstico de doença funcional, assim como o difícil exercício de diagnóstico diferencial pressupõem um envolvimento crescente e central do neurologista na orientação dos doentes com patologia funcional/psicogénica. No futuro, poderá ser útil a formalização de consultas multidisciplinares com a participação da Neurologia, Psiquiatria e Medicina Física e Reabilitação para o adequado tratamento destes doentes.

Abstract

Introduction: Functional/psychogenic neurological disorders (FNDs) are a diverse group of pathologies that occur in the absence of a structural disease in the nervous system. Given their high prevalence and lack of specific training and investigation by neurologists, it was considered a “crisis for Neurology”. There has been, however, in recent years,

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doenças funcionais
Doenças psicogénicas
Pseudostroke
Crises psicogénicas não epiléticas
Doenças do movimento funcionais
Doenças cognitivas funcionais

Key-words:

Functional neurological disorders
Psychogenic neurological disorders
Pseudostroke
Psychogenic non-epileptic events
Functional movement disorders
Functional cognitive disorders

Correspondência**com o autor:**

Rui Araújo
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto –
Praceta Professor Mota Pinto
Santo António dos Olivais
3000-075Coimbra, Portugal
rrma22@gmail.com

a significant amount of development in terms of diagnostic criteria, pathophysiology and even treatment.

Objectives: Literature review of functional/psychogenic neurological disorders, regarding clinical syndromes and specific neurological features in different areas of expertise (stroke neurology, epilepsy, movement disorders, cognitive disorders), as well as diagnostic criteria, pathophysiology and treatment of FNDs.

Development: Diagnosis should be based on positive clinical features. FNDs may present with muscle weakness, cranial nerve dysfunction, posture and gait neurological disorders. Patients with FNDs may also present as pseudostroke, psychogenic non-epileptic events, functional movement disorders and cognitive disorders. Recently, researchers agree that the diagnosis should be based on positive clinical features, and that the presence of psychopathology is not enough or necessary to perform a diagnosis of FNDs. MRI studies show abnormal connectivity between supplementary motor areas and limbic regions. Evidence suggests that patients benefit from a straightforward, unambiguous diagnosis, and physical therapy or psychotherapy may be useful.

Conclusions: The clinical features in which a diagnosis of FND relies on are more adequately assessed by a neurologist. In the future, the development of multidisciplinary consults with the collaboration of Neurology, Psychiatry and Rehabilitation may prove advantageous to adequately treat these complex patients.

1. Introdução

As doenças funcionais/psicogénicas correspondem a um grupo de patologias que têm em comum a ausência de doença “estrutural” do sistema nervoso e a presença de manifestações neurológicas com diagnóstico e tratamento difíceis.^(1,2)

Trata-se de um grupo nosológico de elevada prevalência, ainda que sem dados epidemiológicos objetivos. Um estudo cifrou em 16% do total de referências a consulta externa de Neurologia, comparável ao número de doentes com cefaleias ou epilepsia.⁽¹⁾ Este valor pode ser mais elevado em contexto de consulta de subespecialidade de Doenças do Movimento ou Epilepsia.^(3,4) A elevada prevalência sobretudo em populações jovens profissionalmente ativas e o seu carácter crónico explica que sejam doenças com um elevado impacto económico e com custos elevados para os serviços de saúde.^(5,6)

Pode, por isso, surpreender a relativa escassez de investigação nesta área por neurologistas, assim como a reduzida oferta de cuidados específicos para esta população. O elevado número de doentes, o pouco à-vontade da comunidade médica com estas patologias, assim como a ausência de treino específico e investigação por neurologistas levou a que as doenças funcionais/psicogénicas fossem consideradas “uma crise” para a Neurologia.⁽⁷⁾ Mesmo assim, a investigação desenvolvi-

da nos últimos anos tem permitido reconsiderar alguns pressupostos relativos à fisiopatologia das doenças funcionais/psicogénicas, nomeadamente a presença de alterações da perfusão cerebral ou do metabolismo em áreas cerebrais de associação.⁽⁸⁾ Verifica-se igualmente uma menor ênfase dada a fatores psicológicos como explicação única e causal para o fenómeno clínico.⁽⁹⁾ Os últimos anos permitiram também a melhor definição de síndromas clínicas funcionais/psicogénicas, com critérios que permitem o diagnóstico pela positiva, ao invés do diagnóstico de exclusão ou baseados no carácter do bizarro e/ou invulgar.⁽²⁾ Também a abordagem e tratamento destas doenças, frequentemente assumidas como refratárias ao tratamento e de mau prognóstico, tem sido alvo de investigação. Tendo em consideração estes pressupostos propõe-se um envolvimento cada vez maior e possivelmente central do neurologista no diagnóstico e seguimento destes doentes.

Pretende-se com este artigo sumarizar os conhecimentos atuais relativos às doenças funcionais/psicogénicas em Neurologia, contribuindo para um melhor entendimento de uma área historicamente pouco apelativa para neurologistas.

2. Definições e classificação

Têm sido utilizados múltiplos termos para designar

ou classificar as doenças funcionais/psicogénicas, entre os quais “conversivas”, “somatoformes”, “inorgânicas”, “medicamente inexplicadas”. A maioria destes termos é proveniente da literatura psiquiátrica e dos sistemas de classificação de doenças. São reminiscências linguísticas da “histeria” e testemunhas de um debate ancestral que cruzou vários períodos e protagonistas, como Charcot e Freud.⁽¹⁰⁾

O termo “conversivo” alude à “conversão” de um fator “*stressor/trigger*” mental num processo somático/físico. Na versão mais recente da *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, estas doenças encontram-se classificadas como “Perturbação de Conversão (Perturbação de Sintomas Neurológicos Funcionais)”, estando incluídas no capítulo das “Perturbações de Sintoma Somático e Perturbações Relacionadas”.⁽¹¹⁾

A designação de “psicogénico” remete para uma origem psicológica ou mental para estas doenças e tem sido utilizada sobretudo no âmbito da Neurologia com o intuito de uniformizar a literatura. Mais recentemente alguns autores propuseram a terminologia “funcional”, com os seguintes argumentos: 1) o termo “funcional” é mais correto do ponto de vista fisiopatológico, no sentido em que a doença não é estrutural; 2) a presença de psicopatologia não é universal, e não é necessária para o diagnóstico de doença “funcional”; 3) o termo “psicogénico” é pejorativo, podendo ser prejudicial para a orientação e tratamento do doente.⁽¹²⁾ Atualmente, o termo “funcional” parece ser o mais aceite⁽¹³⁾, mas continuam a existir opiniões contrárias à mudança com o argumento de que a designação “funcional” é empregue de forma demasiado lata, podendo causar ambiguidade na discussão com o doente e mesmo entre profissionais de saúde.⁽¹⁴⁾

3. Conceitos importantes

A distinção entre doença funcional/psicogénica e “*malingering*” ou simulação deve ser realizada. A última não é considerada uma doença, implicando a fabricação consciente de sintomas com o objetivo de ganho secundário.⁽¹¹⁾ Não é demais sublinhar que os doentes com doenças funcionais/psicogénicas não estão a mentir ou a exagerar. A simulação, ao contrário das doenças funcionais/psicogénicas, é considerada rara (<5%).⁽¹⁵⁾

Para o diagnóstico clínico de doença funcional/psicogénica, e independentemente da sua forma de apresentação, importa procurar duas características major: 1) *in-*

consistência, isto é, uma variação significativa do quadro clínico em momentos diferentes do exame, que pode ser provocada por manobras de distração – por exemplo, dirigir a atenção do doente para o membro sã; 2) *incongruência*, isto é, o reconhecimento de padrões que não são possíveis (ou pelo menos francamente improváveis) de acontecer considerando o funcionamento previsível do sistema nervoso ou as características habituais de uma manifestação de doença. Em relação ao exame neurológico, os sinais objetivos, ou seja aqueles que não dependem da colaboração do examinado (tónus, reflexos miotáticos) devem ser normais e simétricos. Devem igualmente estar ausentes reflexos patológicos, como o reflexo cutâneo-plantar em extensão.

4. Doenças funcionais/psicogénicas nas diferentes áreas da Neurologia

As doenças funcionais/psicogénicas encontram-se em praticamente todos os sistemas funcionais e em todas as subespecialidades da Neurologia. Existe um volume significativo de literatura relativo ao diagnóstico de fraqueza muscular e alterações da sensibilidade de carácter funcional, que se cruzam com a Neurologia frequentemente em ambiente de serviço de urgência, algumas vezes em contexto de via verde do AVC. As áreas que mais investigação têm produzido sobre esta patologia são as Doenças do Movimento e a Epilepsia. Uma área recente de investigação diz respeito às manifestações cognitivas de natureza funcional/psicogénica.⁽¹⁶⁾

5. Grandes síndromas funcionais

5.1 Alteração da força muscular

Os casos que se manifestam como fraqueza muscular estimam-se entre 10-40% dos doentes com doenças neurológicas funcionais/psicogénicas.^(17,18)

No diagnóstico deste tipo de manifestações é fundamental, como dissemos anteriormente, evidenciar a inconsistência: por exemplo, uma desproporção entre os défices reportados ou observados em contexto de exame formal e a capacidade que apresenta em situações em que o doente não se sente observado, como sejam, ir procurar um documento à carteira, ou levantar-se para sair ou abrir uma porta. Relativamente à incongruência, poderão referir-se diversos padrões de desempenho atípicos no exame neurológico da motricidade; refere-se a queda sem pronação do membro superior na prova dos braços estendidos, frequentemente

interpretada como sugestiva de doença funcional/psicogénica, ainda que não tenha sido formalmente avaliada. (Figura 1)

Figura 1. Queda sem pronação.

Jovem de 19 anos com quadro agudo de défice motor direito após discussão com namorado. Sem antecedentes médicos conhecidos. Ao exame com queda sem pronação do membro superior direito, com alteração do ritmo da queda sob manobras de distração. Estudo complementar com TC e RM crânio-encefálica normais.



Contudo, existem alguns testes/sinais mais dirigidos à evidenciação de um padrão de fraqueza muscular de etiologia funcional/psicogénica específicos e cuja acuidade diagnóstica tem sido avaliada neste contexto:

- **Teste de Hoover e variantes:** é o teste mais conhecido para doença funcional, suscetível em situações de fraqueza muscular do membro inferior com essa causa.⁽¹⁹⁾ Toma partido de uma sincinesia: um movimento voluntário de um membro inferior acompanha-se de um movimento involuntário no sentido contrário no membro contralateral. No caso de doença funcional/psicogénica, quando o doente é instruído a fazer extensão da coxa não se observará movimento (“plegia”). Contudo, se a atenção do doente for desviada para o membro sã, solicitando-lhe que faça a flexão da coxa com esse membro, o examinador poderá detetar um movimento de extensão da coxa no membro aparentemente parético (o examinador deverá colocar uma das mãos sob o calcanhar da perna doente).⁽²⁰⁾ A acuidade diagnóstica do sinal não é bem conhecida, estando descritos falsos positivos e negativos em doentes com dor na coxa, hemisomatognosia e mesmo em fraqueza de causa “orgânica”.⁽²¹⁾ No caso específico de suspeita de AVC, um estudo aponta para uma sensibilidade de 63% e uma especificidade de 100%.⁽²²⁾ O sinal também não distingue doença funcional/psicogénica de simulação.⁽²⁰⁾ Algumas variantes encontram-se descritas: o sinal do *abdutor*, indicado para as situações em que a abdução da coxa de um lado se encontra

deficitária, mas quando testado o mesmo movimento contralateral observa-se o mesmo fenómeno descrito previamente.⁽²³⁾

- **Fraqueza colapsante (“give-way weakness”):** também observado a partir da manobra de braços estendidos: o(s) membro(s) parético(s) aguentam no ar durante algum tempo e, como se estivessem a segurar um peso o máximo de tempo possível, quando chegam ao limite das forças (ou na presença de força mínima no sentido oposto) simplesmente deixam o(s) membro(s) cair.⁽²⁰⁾ De salientar que este sinal foi já documentado em doença “orgânica” aguda.⁽²⁴⁾
- **Fraqueza do esternocleidomastoideu (ECM):** A inervação bilateral do ECM leva a que este não esteja habitualmente afetado em casos de lesão cortico-espinhal unilateral, como no AVC agudo. Nas situações de défice motor agudo, verificou-se fraqueza do ECM ipsilateral nos casos de fraqueza funcional (80%) em maior proporção do que na doença vascular (11%).⁽²⁵⁾
- **“Monoplegic dragging gait”:** este é um comportamento observado em monoparésias crurais funcionais/psicogénicas, em que o doente trata o membro como se fosse um elemento estranho, morto ou inútil. Assim, ao andar, o membro pode ser “arastado”, com rotação externa da coxa e inversão ou eversão do pé (um padrão que não é observado em doença piramidal ou neuropática). Frequentemente, o doente também recorre à ajuda do membro superior para o mobilizar.^(20,26)
- **“Spinal injury test”:** usa-se em casos de parésia grave ou plegia do membro inferior. O doente é examinado em decúbito, colocando-se o(s) membro(s) inferior(es) do doente em flexão, com os joelhos elevados. O sinal é positivo se o membro ficar nessa posição, ao contrário da parésia orgânica, em que este deve cair em abdução. Um estudo sugere que este sinal tem uma sensibilidade de 98% e especificidade de 100%.⁽²⁷⁾

Gostaríamos de referir a este propósito um importante estudo em que a síndrome de “fraqueza funcional” foi caracterizada por Stone e colaboradores, comparando 107 doentes “funcionais” com controlos com fraqueza muscular “orgânica”.⁽²⁸⁾ Os doentes funcionais foram recrutados a partir de uma população do Sul da

Escócia com aproximadamente 1 milhão de habitantes ao longo de um período de 28 meses. Com base neste estudo, a incidência anual mínima foi estimada em 3,9 casos/100.000/ano. Eram maioritariamente do género feminino (79%) com idade média de 39 anos e uma mediana de doença de 9 meses. Os doentes funcionais apresentavam mais cefaleias, problemas de sono, dor, fadiga e alterações de memória em comparação com a população controlo. Este grupo apresentava também taxas mais elevadas de depressão major (32% vs. 7% na população controlo), perturbação de pânico (36% vs. 13%) e ansiedade (21% vs. 2%). Curiosamente o grupo com fraqueza funcional aceitava com maior relutância que o stress pudesse ser o fator causal para a sua doença (24% vs. 56%). Neste estudo o sinal de Hoover apresentou uma sensibilidade de 56%, estando presente também no grupo controlo em 1 doente (2%), e a *dragging gait* foi observada muito raramente (9%), ainda que exclusivamente no grupo com doença funcional. A “give-way weakness” estava presente em 70% dos casos e em 2% dos controlos.

5.2 Alterações da sensibilidade

As alterações da sensibilidade funcionais/psicogénicas incluem vários fenómenos somáticos, como dor, parestesias, dormência/anestesia. Cruzam várias especialidades médicas como a Neurologia, a Reumatologia, a Psiquiatria e a Anestesiologia, cada uma delas com critérios de diagnóstico e abordagens terapêuticas diferenciadas. Em séries recentes, aproximadamente 50% dos doentes com doenças neurológicas funcionais “de novo” apresentam-se com este tipo de manifestações.⁽¹⁸⁾

As alterações da sensibilidade, pela sua subjetividade são de difícil avaliação. Os padrões mais conhecidos de doença funcional/psicogénica têm a sua origem na escola de Salpêtrière, existindo uma iconografia rica a este respeito.⁽²⁹⁾ Alguns desses padrões clássicos são:

- o envolvimento completo do hemicorpo incluindo o sistema sensorial visual ou a audição;
- uma demarcação estrita na linha média, o que é menos provável de ocorrer na doença orgânica particularmente quando afeta a região torácica, dada a sobreposição dos nervos intercostais;
- uma demarcação dos sintomas por fronteiras anatómicas (como por exemplo, a linha de implantação capilar, a região inguinal, os joelhos ou o ombro, e a perda de sensibilidade na face que não respeita o

limite anatómico do ângulo da mandíbula).⁽²⁰⁾

Um sinal interessante é o “*splitting*” da sensibilidade vibratória. Baseia-se no princípio físico de que a vibração a nível do osso frontal ou do esterno é transmitida como uma unidade íntegra; assim, não deverão ser aparentes diferenças para o examinado entre um diapasão a vibrar no lado esquerdo ou no lado direito destas peças ósseas, como pode acontecer na doença funcional/psicogénica.⁽²⁰⁾ Contudo, há autores que documentaram estas assimetrias em doentes com doença “orgânica”, não havendo, de momento, explicação satisfatória para essa facto.⁽²⁴⁾

5.3 Alterações da postura e marcha

As alterações da marcha são frequentes, isoladamente ou como resultado de outras manifestações de doença funcional/psicogénica. O exemplo paradigmático são as doenças do movimento onde a incongruência na marcha foi apontada como um importante sinal sugestivo de doença funcional/psicogénica.⁽³⁰⁾ Estudos mais antigos reportam uma prevalência de aproximadamente 47% em coortes de doentes com “sintomas conversivos”⁽¹⁷⁾, mas estudos mais recentes sugerem que os valores poderão ser mais baixos (6%).⁽¹⁸⁾

Lempert e colaboradores descrevem as características clínicas mais frequentemente observadas e que se integram nos dois aspetos major já referidos: inconsistência e incongruência.⁽²⁶⁾ A flutuação espontânea ou inconsistência pode ser amplificada por manobras de distração. Outras manifestações são:

- Lentidão excessiva / hesitação;
- “Romberg psicogénico”: quedas/projeção na direção do examinador ou afastando-se deste, com movimentos de balsa amplos a nível da cintura pélvica, melhorando com distração (Figura 2);

Figura 2. “Sudden side steps” e “Romberg psicogénico”. 52 anos, antecedentes de alcoolismo e doença bipolar. Enviado ao SU por alterações da marcha de aparecimento agudo, sendo o estudo complementar com TC crânio-encefálica e análises normais. Ao exame apresentava uma marcha com lentidão excessiva, “sudden side steps”, e projeção na direção do examinador (Romberg psicogénico).



- “*Walking on ice/tightrope walking*”, uma expressão que traduz uma marcha lenta de braços abertos e com posturas pouco ergonómicas uma vez que expõem o doente a uma projeção excêntrica do centro de gravidade. No seu conjunto são reveladoras, na maior parte das vezes de um excelente equilíbrio (Figura 3);

Figura 3. Incongruência e abasia alteradas por manobras de distração (inconsistência).

Doente de 62 anos, antecedentes de síndrome depressivo. Enviada ao SU por “desequilíbrio”. Descreve que “anda melhor com os olhos fechados”, recusando-se a abrir os olhos na marcha. Apresenta uma marcha de braços abertos, base estreita, posturas difíceis e pouco ergonómicas, e grande variabilidade com manobras de distração, discutindo acesamente (e perfeitamente equilibrada) quando interpelada pelo examinador.



- “*Knee buckling*”, em que se observa uma perda de tónus a nível dos membros inferiores, rapidamente reposta antes que o doente caia ao chão.⁽³¹⁾ De referir que este sinal pode estar presente na Doença de Huntington e na cataplexia.⁽²⁰⁾
- “*Huffing and puffing*”, traduzindo comportamentos de esforço durante a marcha, em que o doente tem que interromper o que está a fazer e se mostra cansado, a precisar de recuperar o fôlego (Figura 4). Este sinal apresentou uma especificidade próxima de 100% para o diagnóstico de doença funcional/psicogénica.⁽³²⁾
- “*Sudden side steps*”: alguns autores referem que o padrão de passos laterais súbitos e imprevisíveis sem quedas sugere doença funcional/psicogénica, ainda que também possa ocorrer em doença cerebelosa.^(33,34)

Figura 4. “*Huffing and puffing*”

Jovem de 24 anos com antecedentes de síndrome depressivo que desenvolve abruptamente incapacidade em andar e falar. Ao exame apresenta um comportamento de esforço quando tenta movimentar os membros inferiores ou fazer carga (grimacing facial, olhos fechados).



O termo astasia-abasia diz respeito à incapacidade de ortostatismo (astasia) e marcha (abasia) num doente com função motora dos membros inferiores considerada normal (excluem-se os casos de apraxia da marcha, presentes em doenças “orgânicas”). Okun e colaboradores propõem “o teste da cadeira”, em que doentes com alterações da marcha funcionais/psicogénicas incapacitantes são capazes de se deslocar normalmente quando sentados numa cadeira de escritório que tenha rodas, ao contrário de doentes com doenças da marcha “orgânicas”, que apresentavam as mesmas dificuldades em se deslocar com ou sem a cadeira.⁽³⁵⁾

Por fim, importa sublinhar que o bizarro não faz o diagnóstico. De facto estão descritas marchas com padrão particularmente invulgar em doentes com intoxicação por manganésio e nos síndromes de hiperexcitabilidade da fibra nervosa (“*stiff-person syndrome*”), e ainda na distonia, na Doença de Huntington e mesmo na Doença de Parkinson.⁽³⁶⁾

5.4 Alterações dos pares cranianos

Existem alterações funcionais/psicogénicas que envolvem a face, olhos, mandíbula, língua e palato. São possivelmente uma das áreas mais subdiagnosticadas, estimando-se que correspondam a aproximadamente 6% do total das doenças funcionais/psicogénicas.^(37,38)

5.4.1 Alterações dos movimentos oculares

A alteração funcional dos movimentos oculares mais comum é o espasmo da convergência, que consiste na persistência do movimento de adução ocular e acomodação forçadas mesmo quando o doente já não se encontra a fixar um objeto ao perto. (Figura 5) Os sintomas incluem visão turva e diplopia intermitente e pode confundir-se com uma parésia VI par uni ou bilateral. Distingue-se desta pela presença de miose (como dis-

semos a convergência acompanha-se do fenómeno de acomodação pupilar) e por uma excursão ocular normal nos movimentos de perseguição e sacádicos. A oculografia pode ser útil no diagnóstico diferencial.⁽³⁷⁾ Ainda que raras, encontram-se descritas causas orgânicas de espasmo de convergência, como lesões talâmicas ou do mesencéfalo. Existem também quadros funcionais inversos, caracterizados por ausência de movimento, como sejam a paralisia da convergência ou a limitação do olhar numa determinada direção. Estes podem ser diferenciados de situações orgânicas pela evidência de flutuação e pela queixa frequente de dor e comportamentos de esforço. Além disso, as limitações supranucleares do olhar por patologia estrutural costumam acompanhar-se de sacadas lentas, o que não se verifica nas doenças funcionais. No que se refere especificamente aos movimentos verticais, a ausência de contração dos músculos frontal e corrugador na tentativa de olhar vertical superior favorece a hipótese de doença funcional/psicogénica.⁽³⁹⁾ O “nistagmo voluntário” (ou mais corretamente “flutter voluntário”) traduz a ocorrência de oscilações sacádicas horizontais de alta frequência provocadas voluntariamente, fazendo diagnóstico diferencial com o “flutter” ocular.⁽³⁷⁾ O nistagmo voluntário dura poucos segundos, não se prolongando por semanas a dias como no caso do nistagmo de causa estrutural, e não se associa a sinais do tronco cerebral ou cerebelosos”.^(40, 41)

Figura 5. Espasmo da convergência

Mulher de 24 anos, com antecedentes de síndrome depressivo *major* e pseudocrises documentadas em vídeo-EEG. Recorre ao SU por períodos de perda de conhecimento e fraqueza muscular do hemisfério esquerdo. No exame desenvolve queixas de diplopia, observando-se convergência prolongada e mantida no olhar vertical superior. Sem parésias oculares no restante exame.



5.4.2 Alterações da face, língua e articulação verbal

As assimetrias faciais de caráter agudo levantam especial preocupação dada a hipótese de AVC. Uma assimetria facial “psicogénica” que sugere uma parésia orgânica (nuclear ou supranuclear) é o “**espasmo da hemiface funcional**” (EHF). Neste, o músculo *orbicular oculi* encontra-se frequentemente ativo com uma aparência de “olho fechado” e o platisma ipsilateral encontra-se contraído (sinal do platisma). O platisma é innervado pelo nervo facial, associando-se à contração dos músculos da

face. Na parésia facial orgânica o olho encontrar-se-à mais aberto e não se observa contração do platisma.⁽³⁷⁾ Nos casos mais subtis poderá ser útil avaliar a posição da sobrancelha do lado do espasmo. No EHF orgânico esta encontra-se frequentemente elevada, numa tentativa de contrair o encerramento palpebral através da ativação do músculo *frontalis* (“o outro sinal de Babinski”).⁽⁴²⁾ No EHF funcional, a sobrancelha ipsilateral encontra-se repuxada inferiormente, enquanto que a contralateral poderá estar elevada. Nalguns casos ainda, o EHF acompanha-se de desvio ipsilateral da língua e da mandíbula⁽³⁷⁾, constituindo um diagnóstico diferencial com uma lesão supranuclear contralateral e com lesão nuclear/infranuclear ipsilateral. (Figura 6)

Figura 6. Espasmo hemifacial funcional (direito)

Mulher de 56 anos, sem antecedentes médicos significativos. Observada por queixas de perda súbita da sensibilidade do hemisfério esquerdo incluindo a face, a qual se apresentava assimétrica. Ao exame é aparente uma contração dos músculos da hemiface direita que inclui o *orbicular oculi* ipsilateral e o platisma direito, estando a sobrancelha direita em posição inferior à esquerda. Apresenta também desvio da língua e mandíbula para o lado direito. Apresenta hemihipostesia algica esquerda. O estudo complementar com TC, RM crânio-encefálica e restante estudo vascular não revelou alterações.



O **tremor/mioclónus do palato** pode também ser de etiologia funcional/psicogénica, manifestando variabilidade agravadas por manobras de distração e o “*entrainment*”.⁽⁴³⁾ Isto significa que o ritmo do segmento anómalo/tremórico pode ser alterado ao ponto de se conseguir a sua sincronização com um novo ritmo que se peça ao doente para realizar, habitualmente o movimento de “*finger tapping*”.

As **alterações do discurso** de natureza funcional/psicogénica são múltiplas, referindo-se o “*stuttering*”, as alterações da prosódia e a disfonia súbita associada a comportamentos de esforço exagerado e com recrutamento de músculos do pescoço e do tronco.⁽⁴⁴⁾ O “*foreign-accent syndrome*” é uma situação invulgar em que um doente começa a falar com “sotaque”. Curiosamente, já foi descrito como manifestação de doença neurológica orgânica.⁽⁴⁵⁾

6. Quadros funcionais/psicogénicos em áreas diferenciadas da Neurologia

6.1 Quadros neurológicos agudos e via verde do AVC

A literatura cerebrovascular agrupa as manifestações funcionais com outras doenças que provocam disfunção neurológica aguda de causa não vascular, como a enxaqueca ou as crises epiléticas; a designação mais utilizada é “*stroke mimics*”. Quadros psicogénicos deficitários agudos são frequentes na urgência e a pressão para uma intervenção rápida em contexto de doença vascular pode precipitar a ativação de fluxogramas de atuação para AVC isquémico agudo (via verde do AVC). A indicação para fibrinólise endovenosa baseia-se, para além de outros critérios, na presença ou ausência de lesão cerebral constituída, o que, em contexto de doença funcional/psicogénica se verificará sempre. Não surpreende então, que estes doentes sejam submetidos a fibrinólise. Os estudos estimam que 3-20% do total de fibrinólises sejam administradas a doentes com doença funcional/psicogénica.^(46,47) Felizmente, a taxa de complicações é muito reduzida (0-1,2%)^(46,48), o que levou a que nas *guidelines* para abordagem do AVC isquémico agudo da *American Heart Association* e da *American Stroke Association* (AHA/ASA) se considere formalmente que, na dúvida entre AVC e “*stroke mimic*”, o alteplase deva ser administrado.⁽⁴⁹⁾ Alguns autores referem-se a estas doenças como “*pseudostroke*”.⁽⁵⁰⁾ Estudos recentes caracterizaram melhor a população que se apresenta como via verde do AVC e que vem a receber o diagnóstico final de doença funcional: são mais frequentes doentes jovens, do sexo feminino, apresentando-se com monoparésias isoladas ou alterações da articulação verbal, com antecedentes de síndrome depressivo, enxaqueca, dor lombar e asma.⁽⁴⁷⁾

6.2 Crises psicogénicas não epiléticas

As crises psicogénicas não epiléticas (“pseudocrises”) ocupam um lugar de destaque na história da patologia funcional. Múltiplos dos casos mais famosos de Charcot (as “*musas*” Blanche, Augustine e Genevieve), com as suas múltiplas e elaboradas crises “históricas” merecedoras de grande destaque e interesse público, configuravam casos de pseudocrises.⁽⁵¹⁾

As crises psicogénicas não epiléticas constituíram 14% dos eventos funcionais/psicogénicos num estudo de corte⁽¹⁸⁾ e representam cerca de ¼ dos doentes

referenciados a centros terciários⁽⁵²⁾. Trata-se de uma população de doentes que, em comparação com doentes com epilepsia, se encontram mais medicados, com maior consumo dos serviços de saúde, com maior comorbilidade psicológica/psiquiátrica e com maior risco de evolução para cronicidade.⁽⁵²⁾

Alguns dados semiológicos que sugerem eventos não epiléticos são: maior duração de ação do episódio (vários minutos), movimentos assíncronos, movimentos cefálicos horizontais bilaterais, movimentos axiais (como o “*pelvic thrusting*”), encerramento ocular com resistência à abertura palpebral durante o ictus, choro ictal e recordação do evento. O vídeo EEG poderá ser particularmente útil para o diagnóstico.⁽⁵²⁾ Existem critérios estabelecidos internacionalmente para o diagnóstico de crises não epiléticas, que conjugam aspetos da história clínica, a observação ictal e o EEG.⁽⁵³⁾

6.3 Doenças do movimento

As doenças do movimento funcionais/psicogénicas incluem o tremor, a distonia, tics, mioclónus, e parkinsonismo.

6.3.1 Tremor

O tremor é a doença do movimento funcional/psicogénica mais comum.⁽⁵⁴⁾

Surge habitualmente de forma aguda, atingindo os membros superiores, mas também a cabeça, membros inferiores e menos frequentemente o palato, estando frequentemente presente em repouso, postura e ação. Outra diferença com o tremor “orgânico” é que os doentes com tremor funcional/psicogénico têm a atenção dirigida ao membro afetado (“*attention to self*”)⁽⁵⁵⁾ e a atenção modula fortemente as características do tremor (inconsistência). A aplicação de manobras de distração altera as características do tremor. Se o examinador instruir o doente a mimetizar a frequência de movimentos de “*finger tapping*” realizado pelo próprio, poderemos observar a alteração das características do tremor funcional, podendo este adquirir a frequência do movimento realizado com essa mão (“*entrainment*”). A realização de movimentos balísticos com a mão sã pode levar a uma quebra na regularidade do tremor. A aplicação de um peso na mão tremórica pode levar a um aumento da sua frequência e amplitude (“*loading*”).⁽⁵⁴⁾ O estudo neurofisiológico com EMG pode documentar estas alterações, assim como o sinal da co-contracção, em que

músculos agonistas e antagonistas são ativados previamente à emergência do movimento tremórico (até 300ms antes), ao contrário do tremor orgânico, em que o EMG documenta uma ativação alterna entre agonistas e antagonistas desde o início do movimento.^(56,57)

6.3.2 Dystonia

A dystonia funcional/psicogénica tem sido alvo de uma intensa investigação e controvérsia. É a segunda doença funcional/psicogénica do movimento mais comum.⁽²⁾ As características clínicas que sugerem uma etiologia funcional/psicogénica para a dystonia são: início rápido com postura fixa desde o início com resistência variável à mobilização passiva e ausência de dystonia quando o doente não se encontra a ser observado.⁽⁵⁸⁾ Note-se que embora a postura fixa seja considerado muito sugestivo de uma causa psicogénica, não é patognomónica, sobretudo quando de aparecimento gradual, podendo ser uma manifestação tardia de uma lesão cerebral.⁽⁵⁹⁾ Por outro lado, a localização e manifestações clínicas mais frequentemente associadas a dystonia funcional/psicogénica são:⁽⁵⁴⁾

- mão: flexão punho e dos dedos, poupando o 1º e 2º dedos (com manutenção de capacidade de pinça);
- pé: flexão e inversão do pé;
- face: desvio lábio e da mandíbula para um lado (conforme apresentado acima)
- pescoço: “*laterocollis*” acompanhando-se de elevação do ombro ipsilateral e depressão do ombro contralateral.

A síndrome clínica da “dystonia fixa” foi caracterizada por Schrag e colaboradores⁽⁶⁰⁾ num estudo comparativo e emparelhados para grau de incapacidade entre 103 doentes com dystonia psicogénica e um grupo de controlo com dystonia “móvel” de causa orgânica resultante maioritariamente de lesão periparto e mutações genéticas. Verificou-se que a maioria dos doentes com dystonia fixa eram do género feminino, com início em idade jovem (aproximadamente 30 anos), e a presença de co-morbilidade psiquiátrica foi mais frequente no grupo com dystonia funcional. De notar que em 63% dos casos existia uma lesão periférica *minor* e 20% dos doentes cumpriam critérios para síndrome de dor regional complexa (causalgia-dystonia), admitindo-se uma sobreposição entre estas duas doenças.

Além disso, encontram-se documentadas respostas clí-

nicas praticamente totais e imediatas à administração de toxina botulínica, um efeito que pela rapidez de ação não parece ser explicado pelo seu efeito farmacológico.⁽⁶¹⁾

6.3.3 Mioclónus

A natureza rápida e relativamente imprevisível do mioclónus dificulta a evidenciação da variabilidade ou inconsistência, o que torna o EMG especialmente útil. Por exemplo, abalos de duração inferior a 75ms não ocorrem no mioclónus funcional/psicogénico. Por oposição, movimentos com duração superior a 75ms podem ocorrer tanto em doença orgânica como funcional/psicogénica. O “*back-averaging*” EEG-EMG, com registo simultâneo cortical e muscular permite observar um potencial cortical ascendente que surge aproximadamente 1s antes do movimento muscular voluntário, chamado de potencial pré-movimento ou “*Bereitschaftspotential*”.⁽⁶²⁾ Este potencial encontra-se ausente no mioclónus “orgânico”. Da mesma forma como no tremor, pode observar-se “*entrainment*”.⁽⁶³⁾ De referir ainda que os abalos axiais, previamente denominados de mioclónus proprioespinal são hoje mais frequentemente classificados como funcionais.⁽⁶⁴⁾

6.3.4 Tics

Um início súbito em idade adulta de tics num doente sem estes antecedentes sugere uma natureza funcional/psicogénica. A ausência de movimentos francamente estereotipados, e que pelo contrário variam em termos de segmento corporal afetado e de complexidade, causando interrupção ou interferência noutras tarefas motoras como o discurso, reforçam o diagnóstico.^(54,65) Neste tipo de distúrbio, a susceptibilidade (variabilidade) à

Figura 7. Tics funcionais/psicogénicos.

Doente de 32 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de tics e com distúrbio de ansiedade. Após discussão com um familiar desenvolve quadro de tics motores complexos, não suprimíveis, que interferem com o discurso e outras ações motoras. A marcha é francamente incongruente, com abasia e adopção de posturas pouco ergonómicas e comportamentos de esforço inapropriado (“*huffing and puffing*”).



atenção também existe nos tics “orgânicos”, pelo que não deve ser excessivamente valorizada como elemento de diagnóstico diferencial. A incapacidade em suprimir, ainda que parcialmente, os movimentos, a ausência de sentimento de premonição associados aos tics “orgânicos” (“*premonitory urges*”) e a co-existência de outras doenças do movimento funcionais sugerem tics funcionais/psicogénicos.⁽⁶⁵⁾

6.3.5 Parkinsonismo, coreia e outras

O diagnóstico de parkinsonismo funcional é mais frequentemente suscitado na presença de um tremor assimétrico com características funcionais (como detalhado anteriormente), associado a lentidão e incapacidade motora desproporcionadas e alterações da marcha funcionais/psicogénicas. A coreia funcional/psicogénica é considerada a mais rara das síndromes funcionais, e não se encontra bem definida clinicamente.⁽⁵⁴⁾ A natureza variável, e por vezes bizarra, das discinésias induzidas por levodopa e dos movimentos e da marcha da Doença de Huntington, por exemplo, fazem com que o diagnóstico diferencial seja particularmente difícil.⁽⁶⁶⁾

6.3.6. Alterações cognitivas

Esta é uma área emergente na patologia funcional/psicogénica. Este é um grupo ainda mal caracterizado na literatura e relativamente raro numa consulta de Demências de um hospital terciário (IS, observação não publicada). Alguns destes doentes terão psicopatologia associada, mas isso não se verifica universalmente. Nesta área, os biomarcadores de Doença de Alzheimer possibilitam a identificação desta população com mais segurança. Stone identifica e caracteriza uma população de doentes com queixas cognitivas (memória, atenção, capacidade executiva) na ausência de uma patologia degenerativa.⁽¹⁶⁾ As alterações cognitivas funcionais podem ser classificadas como: 1) fazendo parte de distúrbios depressivos ou de ansiedade; 2) experiências cognitivas “normais” que se tornam o foco da atenção do doente; 3) preocupação excessiva sobre matérias de saúde (“hipocondria”); 4) fazendo parte de uma manifestação funcional/psicogénica mais abrangente; 5) distúrbio cognitivo funcional isolado. Adicionalmente, o autor apresenta alguns sinais clínicos sugestivos de doença funcional cognitiva: o “*attended-alone sign*” (em que o doente vem sozinho à consulta), a alusão do próprio doente a como previamente “tinha uma memória brilhante”,

a capacidade mantida para seguir enredos de novelas, entre outros.⁽¹⁶⁾ Recentemente, foi proposto um mecanismo integrador do perfil cognitivo de doentes com fibromialgia, fadiga crónica e doenças neurológicas funcionais, com enfoque no défice de atenção como matriz transversal.⁽⁶⁷⁾

A tabela I apresenta um sumário das síndromes clínicas funcionais e as manifestações clínicas associadas.

7. O diagnóstico de doença funcional/psicogénica e o papel central do Neurologista

O reconhecimento de padrões clínicos como os referidos permite o diagnóstico de doença funcional/psicogénica pela positiva, ao invés do pensamento tradicional de diagnóstico de exclusão.^(2,54) A documentação da inconsistência e incongruência exige ao clínico o conhecimento seguro daquilo que são as manifestações esperadas para uma determinada síndrome clínica. Importa saber, por exemplo, que o tremor de repouso assimétrico que caracteriza a Doença de Parkinson pode agravar com manobras de distração, ao contrário do tremor funcional/psicogénico que tenderá a diminuir de intensidade. Por consequência, o papel do neurologista é fundamental na avaliação destes doentes e a existência de critérios de diagnóstico baseados em evidências objetivas são uma ajuda importante.

Para além dos já referidos critérios de diagnóstico para crises paroxísticas não epiléticas, existem também critérios de diagnóstico para doenças do movimento funcionais/psicogénicas salientando-se os de Fahn-Williams, de Shill e Gerber e os de Gupta e Lang.^(68,69) A tendência atual é a de valorizar a fenomenologia clínica em desfavor da dimensão psicológica da doença. A presença de comorbilidades, somatizações múltiplas, queixas de dor e fadiga são valorizados como dados de suporte, não sendo necessários ou suficientes para o diagnóstico.^(54,70) Assim, será possível diagnosticar uma doença do movimento funcional/psicogénica atendendo à incongruência relativamente à manifestação clássica de uma doença do movimento típica ou se existir inconsistência na observação. A consideração dos meios complementares de diagnóstico como elementos de suporte ou biomarcadores de doença começam igualmente a delinear-se à imagem do percurso já efetuado no âmbito da patologia degenerativa. Existem já evidências desse percurso. Por exemplo, o efeito placebo ou a resposta sustentada

Tabela I. Síndromes clínicas funcionais/psicogénicas e manifestações clínicas associadas.

Síndrome funcional/psicogénico	Clínica* e exames complementares
Alteração da força muscular**	Quadro súbito Mais frequente género feminino, idade jovem, co-morbilidades Monoparésia frequente ("dragging gait") Queda sem pronação Teste de Hoover, sinal do abdutor "Give-way weakness" Fraqueza do ECM "Spinal injury test" ^{***} Teste da cadeira ^{***}
Alteração da sensibilidade**	"Splitting" sensibilidade linha media e vibratória no esterno e frontal Alterações sensibilidade por marcos anatómicos
Alterações da marcha**	"Huffing and puffing" Lentidão desproporcionada Romberg psicogénico Astasia-abasia "Knee buckling" "Sudden side steps"
Alterações dos pares cranianos**	Espasmo da convergência Nistagmo voluntário EHF funcional Desvio língua e mandíbula Sinal do platisma Tremor/mioclónus do palato Alterações do discurso: "stuttering", "foreign accent syndrome"
Crises psicogénicas não epiléticas	Duração prolongada do evento Movimentos cefálicos horizontais bilaterais Ausência de mordedura de língua e incontinência vesical Movimentos axiais ("pelvic thrusting") Encerramento ocular com resistência à abertura palpebral Recordação do evento Vídeo-EEG normal
Tremor	"Attention to self" "Entrainment" "Loading" Pausa com movimentos balísticos Co-ativação Sinal do "whack-a-mole" ^{(70)***}
Distonia	Início agudo Mais frequente género feminino, jovem Co-morbilidade psiquiátrica Relação com trauma <i>minor</i> e dor regional complexa Mão: flexão punho e dedos, poupando 1º e 2º dedos Pé: flexão com inversão plantar Face: Desvio da língua e mandíbula, sinal do platisma Pescoço: <i>laterocollis</i> com elevação ombro ipsilateral + depressão contralateral Resposta a placebo
Mioclónus	EMG: abalos >75ms EEG-EMG: "Bereitschaftspotential"
Tics	Ausência de estereotipia Ausência de tics prévios Quadro agudo Incapacidade em suprimir movimentos Interferência com outras tarefas motoras Sem sentimento premonitório Co-existência de outras doenças do movimento Ausência de estereotipia Ausência de tics prévios Quadro agudo Incapacidade em suprimir movimentos Interferência com outras tarefas motoras Sem sentimento premonitório Co-existência de outras doenças do movimento
Alterações cognitivas	Co-morbilidade psiquiátrica "Attended-alone sign" "Tinha uma memória brilhante" Preocupação excessiva com saúde Estudo complementar negativo (nomeadamente biomarcadores)

* Inconsistência e incongruência são os pilares diagnósticos transversais às diferentes síndromes.

** Frequentemente presentes em contexto de "pseudostroke" e via verde do AVC.

*** Ver texto para explicação.

*** Sinal do "whack-a-mole" traduz a emergência do tremor numa região adjacente quando o segmento tremórico é imobilizado.

à psicoterapia, anteriormente consideradas como o nível mais elevado de certeza na classificação de Fahn-Williams, não são necessárias na proposta de critérios mais recente de Gupta e Lang, que propõem uma categoria “suportada laboratorialmente” utilizando os dados do EMG e o EEG. O rigor e a utilidade dos diferentes critérios tem sido um prolífico tema de debate.^(54,70)

8. Fisiopatologia

O modelo tradicional/psicológico considera a “conversão” como mecanismo etiológico, ie, a transformação de um problema mental (abuso físico ou psicológico, eventos traumatizantes na infância, conflitos de cariz sexual) em sintoma ou sinal físico.^(71,72) Ainda que os doentes com doenças funcionais/psicogénicas do movimento apresentem taxas mais elevadas de trauma psicológico ou emocional na infância (em comparação com controlos saudáveis ou com doenças do movimento orgânicas), a carga de psicopatologia associada não parece diferir significativamente.⁽⁷³⁾ Adicionalmente, a ausência de uma explicação neurofisiológica, a latência elevada entre a exposição ao evento e o início da clínica (“porquê agora?”) e a ausência de eventos traumáticos numa proporção significativa de doentes, são limitações apontadas a este modelo.⁽⁷⁰⁾ A disfunção dos sistemas de atenção e a falência da integração dos estímulos sensoriais em modelos pessoais de doença são teorias mais recentes. Estas hipóteses permitem explicar a tipologia do padrão clínico que se coaduna com as crenças ou modelos de doença do próprio (por exemplo, a queda sem pronação na fraqueza funcional).⁽⁷⁴⁾

Ainda na esfera da fisiopatologia, deve salientar-se que existe cada vez mais informação a apoiar uma base biológica destes transtornos. Estudos recentes com RM funcional demonstraram existir nos doentes com patologia funcional uma alteração na ativação da área motora suplementar e uma conexão anómala entre esta área e o sistema límbico⁽⁷⁵⁾. Noutros estudos evidenciou-se uma hiperativação de áreas relacionadas com o processamento emocional (amígdala, giro cingulado)⁽⁷⁶⁾, “self-awareness” e “sense of agency” (junção temporoparietal).⁽⁷⁷⁾ Por outro lado, os doentes com distonia fixa poderão ter alterações a nível da representação corporal no cérebro, nomeadamente a nível parietal, contribuindo para a sensação de desconforto e dor quando o pé distónico é colocado na posição “certa”.⁽⁷⁸⁾

Estes dados, no seu conjunto, vão permitindo a cons-

trução dinâmica de um modelo integrado, que conjuga fatores psicológicos e biológicos. Por outro lado, a demonstração que uma disfunção ou *imbalance de/* entre determinadas áreas cerebrais a que se associa uma remodelação de redes de conexão já identificadas através de estudos de conectoma permitem propor um novo modelo conceptual que dificilmente concilia uma distinção entre patologias psicológicas/funcionais e as clássicas doenças neurológicas.^(79,80) Qual o sentido do conceito do “orgânico” na era da medicina funcional e metabólica? Onde se define a fronteira biológica entre as doenças neurológicas e psiquiátricas? A este propósito consideramos relevante evocar a história de Marie, que desenvolve uma doença funcional/psicogénica da marcha, em que “consegue correr” mas “não consegue andar”.⁽⁸¹⁾ É apelativo traçar um paralelo entre Marie e o ciclista holandês com Doença de Parkinson e *kinesia paradoxica* de Bastiaan Bloem. No caso em concreto, o doente não conseguia andar por apresentar um exuberante *freezing* da marcha e uma grave instabilidade postural, mas conseguia andar de bicicleta sem qualquer problema.⁽⁸²⁾ Esta concomitância de “paradoxos” é mais um argumento a favor de uma base biológica comum para as doenças ditas “orgânicas” e “funcionais”.

9. Tratamento e prognóstico

A primeira etapa do tratamento deve ser fornecer um diagnóstico sem ambiguidade, da mesma forma que se aborda qualquer outra doença. Alguns autores sugerem que o clínico demonstre ao doente os sinais positivos nos quais baseou o diagnóstico.⁽⁸³⁾ Esta abordagem tem várias vantagens como sejam o estabelecimento de uma aliança terapêutica e a racionalização de exames complementares de diagnóstico. Jon Stone construiu um site (<http://www.neurosymptoms.org>), traduzido em várias línguas, onde explica o que são doenças neurológicas funcionais e explora os seus múltiplos sinais e sintomas. A concomitância de eventuais fatores psicológicos, comorbilidades psiquiátricas ou somáticas deve ser explorada. Da mesma forma, a existência de um quadro “neurológico” de base, como epilepsia ou parkinsonismo não deverá ser negligenciada, e poderá haver benefício em explicar aos doentes que doenças “orgânicas” e “funcionais” coexistem frequentemente, sendo necessário uma reavaliação periódica.⁽⁸⁴⁾

Os tratamentos disponíveis baseiam-se em terapêutica cognitivo-comportamentais/psicoterapia, com

maior utilidade em doentes com comorbilidade psicológica relevante; e ainda reabilitação motora/fisioterapia, no caso em que os sintomas motores predominam. A utilização de fármacos utilizados em doenças do movimento orgânicas não estão recomendados.⁽²⁾ Os antidepressivos poderão ser úteis.⁽⁸⁵⁾ Alguns estudos de menor dimensão ou casos isolados mostram benefício com a estimulação elétrica transcutânea, estimulação magnética transcraniana e a sedação com propofol.⁽⁷⁰⁾ Os resultados dos ensaios clínicos com fisioterapia e psicoterapia mostram, no global, benefício em termos de sintomas motores, comorbilidades psiquiátricas e de qualidade de vida.⁽⁷⁰⁾ Contudo, a população com acesso a este tipo de tratamento é em número reduzido, e o prognóstico, em geral, não é favorável. A maior duração dos sintomas com incapacidade acumulada e a coexistência de distúrbios da personalidade são fatores de mau prognóstico.⁽⁸⁶⁾ Os doentes com distonia fixa, dada a possível alteração da representação corporal nas regiões cerebrais correspondentes, podem, no limite procurar a amputação do membro doente.⁽⁸⁷⁾

10. Considerações finais

As doenças neurológicas funcionais/psicogénicas sempre se cruzaram com a Neurologia. O ensino clássico privilegia o seu diagnóstico pela exclusão. Nos últimos anos temos assistido à definição de síndromes clínicas pela positiva. O modelo etiológico atual para estas doenças leva em conta fatores psicológicos e neurobiológicos, com um enfoque no envolvimento de áreas corticais de associação como a área motora suplementar e o sistema límbico. Estas alterações funcionais e do conectoma anunciam novos modelos de doença que muito provavelmente num futuro próximo vão conduzir a uma diluição da fronteira biológica entre as ditas patologias orgânicas e funcionais/psicogénicas. Porém, esse caminho exigirá sempre uma caracterização fenomenológica rigorosa e aí o papel do neurologista continuará a ser central. Para já urge a formalização de consultas multidisciplinares, com o envolvimento da Neurologia, Psiquiatria e mesmo da Medicina Física e Reabilitação para o adequado tratamento destes doentes. ■

Referências Bibliográficas

1. Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Warlow, C., Hibberd, C., ... & Cavanagh, J. (2010). Who is referred to neurology clinics?—the diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(9), 747-751.
2. Edwards, M. J., & Bhatia, K. P. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. *The Lancet Neurology*, 11(3), 250-260.
3. Factor, S. A., Podskalny, G. D., & Molho, E. S. (1995). Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 59(4), 406-412.
4. Asadi-Pooya, A. A., & Sperling, M. R. (2015). Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 46, 60-65.
5. Carson, A., Stone, J., Hibberd, C., Murray, G., Duncan, R., Coleman, R., ... & Matthews, K. (2011). Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms 'unexplained by organic disease'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(7), 810-813.
6. Birmingham, S. L., Cohen, A., Hague, J., & Parsonage, M. (2010). The cost of somatisation among the working-age population in England for the year 2008–2009. *Mental Health in Family Medicine*, 7(2), 71.
7. Hallett, M. (2006). Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology. *Current neurology and neuroscience reports*, 6(4), 269-271.
8. Hallett, M. (2018). The most promising advances in our understanding and treatment of functional (psychogenic) movement disorders. *Parkinsonism & related disorders*, 46, S80-S82.
9. Stone, J., & Edwards, M. J. (2011). How "psychogenic" are psychogenic movement disorders?. *Movement disorders*, 26(10), 1787-1788.
10. Quartilho, M. (2016). O Processo de Somatização – conceitos, avaliação e tratamento. Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra.
11. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
12. Edwards, M. J., Stone, J., & Lang, A. E. (2014). From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name. *Movement Disorders*, 29(7), 849-852.
13. Stone, J., Wojcik, W., Durrance, D., Carson, A., Lewis, S., MacKenzie, L., ... & Sharpe, M. (2002). What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The "number needed to offend". *BMJ: British Medical Journal*, 325(7378), 1449.
14. Fahn, S., & Olanow, C. W. (2014). "Psychogenic movement disorders": they are what they are. *Movement Disorders*, 29(7), 853-856.
15. Moorhead, J. F., & Cooper, C. (2013). 15 Clients with Functional Somatic Syndromes or Challenging Behavior. *Fundamentals of Hand Therapy: Clinical Reasoning and Treatment Guidelines for Common Diagnoses of the Upper Extremity*, 170.
16. Stone, J., Pal, S., Blackburn, D., Reuber, M., Thekkumpurath, P., & Carson, A. (2015). Functional (psychogenic) cognitive disorders: a perspective from the neurology clinic. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S5-S17.
17. Marsden, C. D. (1986). Hysteria—a neurologist's view. *Psychological medicine*, 16(2), 277-288.
18. Ahmad, O., & Ahmad, K. E. (2016). Functional neurological disorders in outpatient practice: an Australian cohort. *Journal of Clinical Neuroscience*, 28, 93-96.
19. Hoover, C. F. (1908). A new sign for the detection of malingering and functional paresis of the lower extremities. *Journal of the American Medical Association*, 51(9), 746-747.
20. Stone, J., Zeman, A., & Sharpe, M. (2002). Functional weakness and sensory disturbance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(3), 241-245.
21. Stone, J., Carson, A., & Sharpe, M. (2005). Functional symptoms in neurology: management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 1), i13-i21.
22. McWhirter, L., Stone, J., Sandercock, P., & Whiteley, W.

- (2011). Hoover's sign for the diagnosis of functional weakness: a prospective unblinded cohort study in patients with suspected stroke. *Journal of psychosomatic research*, 71(6), 384-386.
23. Sonoo, M. (2004). Abductor sign: a reliable new sign to detect unilateral non-organic paresis of the lower limb. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(1), 121-125.
 24. Gould, R., Miller, B. L., Goldberg, M. A., & Benson, D. F. (1986). The validity of hysterical signs and symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
 25. Diukova, G. M., Stolajrova, A. V., & Vein, A. M. (2001). Sternoleidomastoid (SCM) muscle test in patients with hysterical and organic paresis. *J Neurol Sci*, 187(Suppl 1), S109.
 26. Lempert, T., Brandt, T., Dieterich, M., & Huppert, D. (1991). How to identify psychogenic disorders of stance and gait. *Journal of neurology*, 238(3), 140-146.
 27. Yugué, I., Shiba, K., Ueta, T., & Iwamoto, Y. (2004). A new clinical evaluation for hysterical paralysis. *Spine*, 29(17), 1910-1913
 28. Stone, J., Warlow, C., & Sharpe, M. (2010). The symptom of functional weakness: a controlled study of 107 patients. *Brain*, 133(5), 1537-1551.
 29. Stone, J., Carson, A., & Sharpe, M. (2005). Functional symptoms and signs in neurology: assessment and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 1), i2-i12.
 30. Balint, B., Winsen, L. M., Bhatia, K. P., & Bloem, B. R. (2014). Psychogenic Movement Disorders: Gait Is a Give-Away!. *Movement Disorders Clinical Practice*, 1(2), 110-111.
 31. Hayes, M. W., Graham, S., Heldorf, P., de Moore, G., & Morris, J. G. (1999). A video review of the diagnosis of psychogenic gait: appendix and commentary. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 14(6), 914-921.
 32. Laub, H. N., Dwivedi, A. K., Revilla, F. J., Duker, A. P., Pecina-Jacob, C., & Espay, A. J. (2015). Diagnostic performance of the "huffing and puffing" sign in functional (psychogenic) movement disorders. *Movement disorders clinical practice*, 2(1), 29-32.
 33. Diukova, G. M., & Stoliarova, A. V. (2001). Psychogenic disorders of stance and gait as seen in videotaping. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*, 101(12), 13-18.
 34. Daum, C., Hubschmid, M., & Aybek, S. (2013). The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2012.
 35. Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Foote, K. D., & Fernandez, H. H. (2007). The "chair test" to aid in the diagnosis of psychogenic gait disorders. *The neurologist*, 13(2), 87-91.
 36. Sudarsky, L. (2006, July). Psychogenic gait disorders. In *Seminars in neurology* (Vol. 26, No. 03, pp. 351-356). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
 37. Kaski, D., Bronstein, A. M., Edwards, M. J., & Stone, J. (2015). Cranial functional (psychogenic) movement disorders. *The Lancet Neurology*, 14(12), 1196-1205.
 38. Fasano, A., Valadas, A., Bhatia, K. P., Prashanth, L. K., Lang, A. E., Munhoz, R. P., ... & Bentivoglio, A. R. (2012). Psychogenic facial movement disorders: clinical features and associated conditions. *Movement Disorders*, 27(12), 1544-1551.
 39. Bruno, E., Mostile, G., Dibilio, V., Raciti, L., Nicoletti, A., & Zappia, M. (2013). Clinical diagnostic tricks for detecting psychogenic gaze paralysis. *European journal of neurology*, 20(8), e107-e108.
 40. Bassani, R. (2012). Voluntary nystagmus. *New England Journal of Medicine*, 367(9), e13.
 41. Lemos, J., & Eggenberger, E. (2013). Saccadic intrusions: review and update. *Current opinion in neurology*, 26(1), 59-66.
 42. Stamey, W., & Jankovic, J. (2007). The other Babinski sign in hemifacial spasm. *Neurology*, 69(4), 402-404.
 43. Stamelou, M., Saifee, T. A., Edwards, M. J., & Bhatia, K. P. (2012). Psychogenic palatal tremor may be underrecognized: reappraisal of a large series of cases. *Movement Disorders*, 27(9), 1164-1168.
 44. Baizabal-Carvallo, J. F., & Jankovic, J. (2015). Speech and voice disorders in patients with psychogenic movement disorders. *Journal of neurology*, 262(11), 2420-2424.
 45. Duffy, J. R. (2016). Functional speech disorders: clinical manifestations, diagnosis, and management. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 139, pp. 379-388). Elsevier.
 46. Chernyshev, O. Y., Martin-Schild, S., Albright, K. C., Barreto, A., Misra, V., Acosta, I., ... & Savitz, S. I. (2010). Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia. *Neurology*, 74(17), 1340-1345.
 47. Gargalas, S., Weeks, R., Khan-Bourne, N., Shotbolt, P., Simblett, S., Ashraf, L., ... & David, A. S. (2015). Incidence and outcome of functional stroke mimics admitted to a hyperacute stroke unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2015.
 48. Winkler, D. T., Fluri, F., Fuhr, P., Wetzel, S. G., Lyrer, P. A., Ruegg, S., & Engelster, S. T. (2009). Thrombolysis in stroke mimics: frequency, clinical characteristics, and outcome. *Stroke*, 40(4), 1522-1525.
 49. Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & Jauch, E. C. (2018). 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46-e110
 50. Behrouz, R., & Benbadis, S. R. (2014). Psychogenic pseudostroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23(4), e243-e248.
 51. Hustvedt, A. (2011). *Medical muses: Hysteria in nineteenth-century Paris*. WW Norton & Company.
 52. Chen, D. K., & LaFrance Jr, W. C. (2016). Diagnosis and treatment of nonepileptic seizures. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(1, Epilepsy), 116-131.
 53. LaFrance, W. C., Baker, G. A., Duncan, R., Goldstein, L. H., & Reuber, M. (2013). Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach. *Epilepsia*, 54(11), 2005-2018.
 54. Espay, A. J., & Lang, A. E. (2015). Phenotype-specific diagnosis of functional (psychogenic) movement disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 15(6), 32.
 55. van Poppelen, D., Saifee, T. A., Schwingenschuh, P., Katschnig, P., Bhatia, K. P., Tijssen, M. A., & Edwards, M. J. (2011). Attention to self in psychogenic tremor. *Movement Disorders*, 26(14), 2575-2576.
 56. Deuschl, G., Köster, B., Lücking, C. H., & Scheidt, C. (1998). Diagnostic and pathophysiological aspects of psychogenic tremors. *Movement disorders*, 13(2), 294-302.
 57. Schwingenschuh, P., Katschnig, P., Seiler, S., Saifee, T. A., Aguirregomez, M., Cordivari, C., ... & Edwards, M. J. (2011). Moving toward "laboratory supported" criteria for psychogenic tremor. *Movement Disorders*, 26(14), 2509-2515.
 58. Lang, A. E. (1995). Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Canadian journal of neurological sciences*, 22(2), 136-143.
 59. Krystkowiak, P., Martinat, P., Defebvre, L., Pruvo, J. P., Leys, D., & Destee, A. (1998). Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: clinico-radiological correlations and pathophysiological mechanisms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(5), 703-708.
 60. Schrag, A., Trimble, M., Quinn, N., & Bhatia, K. (2004). The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain*, 127(10), 2360-2372.
 61. Edwards, M. J., Bhatia, K. P., & Cordivari, C. (2011). Immediate response to botulinum toxin injections in patients with fixed dystonia. *Movement Disorders*, 26(5), 917-918.
 62. Brown, P., & Thompson, P. D. (2001). Electrophysiological aids to the diagnosis of psychogenic jerks, spasms, and tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16(4), 595-599.

63. Monday, K., & Jankovic, J. (1993). Psychogenic myoclonus. *Neurology*, 43(2), 349-349.
64. van der Salm, S. M., Koelman, J. H., Henneke, S., van Rootselaar, A. F., & Tijssen, M. A. (2010). Axial jerks: a clinical spectrum ranging from propriospinal to psychogenic myoclonus. *Journal of neurology*, 257(8), 1349-1355.
65. Demartini, B., Ricciardi, L., Parees, I., Ganos, C., Bhatia, K. P., & Edwards, M. J. (2015). A positive diagnosis of functional (psychogenic) tics. *European journal of neurology*, 22(3), 527.
66. Ruzicka, E., Zarubova, K., Nutt, J. G., & Bloem, B. R. (2011). "Silly walks" in Parkinson's disease: unusual presentation of dopaminergic-induced dyskinesias.
67. Teodoro, T., Edwards, M. J., & Isaacs, J. D. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2017.
68. Shill, H., & Gerber, P. (2006). Evaluation of clinical diagnostic criteria for psychogenic movement disorders. *Movement disorders*, 21(8), 1163-1168.
69. Gupta, A., & Lang, A. E. (2009). Psychogenic movement disorders. *Current opinion in neurology*, 22(4), 430-436.
70. Espay, A. J., Aybek, S., Carson, A., Edwards, M. J., Goldstein, L. H., Hallett, M., ... & Nielsen, G. (2018). Current Concepts in Diagnosis and Treatment of Functional Neurological Disorders. *JAMA neurology*.
71. Briquet, P., & Briquet, P. (1859). *Traité clinique et thérapeutique de l'hystérie*. J.-B. Baillière et fils.
72. Freud, S., & Breuer, J. (2017). *Studien über Hysterie*. Mosaic Books.
73. Kranick, S., Ekanayake, V., Martinez, V., Ameli, R., Hallett, M., & Voon, V. (2011). Psychopathology and psychogenic movement disorders. *Movement Disorders*, 26(10), 1844-1850.
74. Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Parees, I., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of 'hysteria'. *Brain*, 135(11), 3495-3512.
75. Voon, V., Brezing, C., Gallea, C., Ameli, R., Roelofs, K., LaFrance Jr, W. C., & Hallett, M. (2010). Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain*, 133(5), 1526-1536.
76. Espay, A. J., Maloney, T., Vannest, J., Norris, M. M., Eliassen, J. C., Neefus, E., ... & Szaflarski, J. P. (2018). Impaired emotion processing in functional (psychogenic) tremor: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage: Clinical*, 17, 179-187.
77. Voon, V., Gallea, C., Hattori, N., Bruno, M., Ekanayake, V., & Hallett, M. (2010). The involuntary nature of conversion disorder. *Neurology*, 74(3), 223-228.
78. Stone, J., Gelauff, J., & Carson, A. (2012). A "twist in the tale": altered perception of ankle position in psychogenic dystonia. *Movement Disorders*, 27(4), 585-586.
79. Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4), e42.
80. Castellanos, F. X., Di Martino, A., Craddock, R. C., Mehta, A. D., & Milham, M. P. (2013). Clinical applications of the functional connectome. *Neuroimage*, 80, 527-540.
81. "How am I running when I can't walk?". Disponível em <http://www.neurosymbols.org/functional-gait-disorder/4582150407>. Acedido a 25/09/2018.
82. Snijders, A. H., & Bloem, B. R. (2010). Cycling for freezing of gait. *New England Journal of Medicine*, 362(13), e46.
83. Stone, J., & Edwards, M. (2012). Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs. *Neurology*, WNL-0b013e31825fdf63.
84. Wissel, B. D., Dwivedi, A. K., Merola, A., Chin, D., Jacob, C., Duker, A. P., ... & Lang, A. E. (2018). Functional neurological disorders in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(6), 566-571.
85. Voon, V., & Lang, A. E. (2005). Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *The Journal of clinical psychiatry*.
86. Gelauff, J., Stone, J., Edwards, M., & Carson, A. (2013). The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2013.
87. Edwards, M. J., Alonso-Canovas, A., Schrag, A., Bloem, B. R., Thompson, P. D., & Bhatia, K. (2011). Limb amputations in fixed dystonia: a form of body integrity identity disorder?. *Movement Disorders*, 26(8), 1410-1414.

ARTIGO DE REVISÃO

Utilização de Anticorpos Monoclonais no Tratamento da Enxaqueca. A Revolução Terapêutica Há Muito Esperada?

Monoclonal Antibodies for Migraine prophylaxis. The long-awaited therapeutic revolution?

Raquel Gil Gouveia^{1,2}, Elsa Parreira^{1,3}

1-Centro de Cefaleias, Hospital da Luz, Lisboa;

2-Consulta de Cefaleias, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa;

3-Consulta de Cefaleias, Hospital Fernando da Fonseca, Amadora.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
© 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Enxaqueca
CGRP
Anticorpo Monoclonal
Terapêutica preventiva

Key-words:

Migraine
CGRP
Monoclonal Antibody
Migraine prophylaxis

Correspondência

com o autor:

Raquel Gil Gouveia
Serviço de Neurologia
Hospital da Luz
Av. Lusíada n.º 100
1500-650 Lisboa, Portugal
rgilgouveia@gmail.com

Resumo

A Enxaqueca é uma patologia muito prevalente a nível global (14.7% da população mundial) e acarreta importantes custos económicos, sociais e pessoais. Apenas 15 % dos doentes que necessitam de profilaxia o estão a fazer adequadamente; dois terços abandonam o tratamento preventivo por ausência de eficácia e/ou pelos efeitos secundários. O CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) tem emergido como um neuropéptido implicado na fisiopatogenia das crises de enxaqueca; os seus níveis aumentam durante as crises, a sua administração desencadeia crises e o tratamento das crises com triptanos reverte esse aumento. O bloqueio da sua ação será, pois, uma via inovadora para se obterem tratamentos eficazes. Vários antagonistas do CGRP (gepants) estão em fase de realização de ensaios clínicos para tratamento agudo, com resultados positivos, mas muitos ainda a aguardarem publicação. Foram desenvolvidos 3 anticorpos monoclonais antiCGRP (eptinezumab, galcanezumab e fremanezumab) e 1 anticorpo antireceptor do CGRP (erenumab), para a profilaxia da enxaqueca, todos eles de administração parentérica e em fases diferentes de aprovação pelas autoridades regulatórias. Múltiplos ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, de fase II e III realizados em doentes com Enxaqueca episódica, com Enxaqueca episódica frequente e em menor número com Enxaqueca crónica, revelaram robusta e consistentemente eficácia nos objetivos primários (na maioria redução de até 2.4 dias com enxaqueca mensalmente quando comparado com placebo) e secundários avaliados. O perfil de segurança é aparentemente favorável. Ao contrário dos fármacos preventivos orais, são bem tolerados com uma percentagem de efeitos secundários sobreponível à do placebo ou apenas com efeitos locais. Os anticorpos monoclonais surgem como uma inovadora arma terapêutica na Enxaqueca e que apesar do seu elevado preço poderão revolucionar o tratamento da Enxaqueca sobretudo nos casos de episódica frequente ou crónica que não toleram ou não obtêm benefício com os atuais preventivos.

Abstract

Migraine is a highly prevalent condition, afflicting about 14.7% of the world population. It has a high personal, social and economic burden. Only 15% of migraine patients that need prophylactic therapy are correctly taking medication; 2/3 of patients abandon treatment due to tolerability or efficacy issues. CGRP (calcitonin gene-related peptide) is a neuropeptide that has a pivotal role in migraine pathogenesis: it is released during a migraine attack, sumatriptan normalizes CGRP levels during the acute attack in parallel with relief

of headache symptoms and CGRP infusion in migraine susceptible patients triggers a migraine attack. CGRP blockage is thus a novel and unique strategy for effective migraine therapy. Numerous CGRP antagonists (gepants) are being tested in acute migraine therapy clinical trials with positive results. 3 anti-CGRP monoclonal antibodies (fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab) and 1 anti-CGRP receptor monoclonal antibody (erenumab) have been developed for migraine prophylaxis, all of them given parenterally and at different stages of regulatory agencies approval. Several phase II and III trials in episodic migraine patients, in high frequency migraineurs and in chronic migraineurs gave significant, robust and consistent preventive positive efficacy results, achieving in all their primary end point, mostly reduction of monthly headache days (overall 0.4-2.4 days superior to placebo) as most of their secondary end points. There were no security issues in those trials. Contrary to what happens with the oral migraine preventives, all the monoclonal antibodies were well tolerated in the clinical trials and had side effects similar to placebo with the exception of local injection site reactions. Despite their high cost, anti-CGRP or anti-CGRP receptor monoclonal antibodies are novel and promising new preventive migraine therapies which could be especially useful for high frequency episodic migraineurs or chronic migraineurs that have failed or don't tolerate other oral prophylactic agents.

Introdução

As cefaleias são doenças extremamente prevalentes, em particular a Cefaleia de Tensão e a Enxaqueca são a terceira e a sexta doenças mais prevalentes do planeta, com uma frequência estimada de 26.5% e 14.7% respetivamente - ou seja, cerca de 35% da população mundial sofre de uma destas patologias⁽¹⁾.

A Enxaqueca, por si só, é a 2ª causa de anos vividos com incapacidade do Planeta, em todas as regiões, ambos os géneros e todas as idades, sendo a principal causa de incapacidade de origem neurológica no Mundo, acima da Doença de Alzheimer, Epilepsia e Esclerose Múltipla⁽²⁾. As pessoas com enxaqueca perdem em média 5% do seu tempo de vida para a doença⁽³⁾.

O sofrimento causado pela Enxaqueca é individual, acarretando custos intangíveis e um impacto significativo, mesmo fora das crises, com redução da qualidade de vida por medo e antecipação da próxima crise, o que condiciona evicção da participação em atividades laborais, familiares ou sociais, dificuldade em assumir compromissos com consequências emocionais e afetivas^(4,5).

A Enxaqueca implica custos económicos diretos em cuidados de saúde (com medicação, exames complementares, consultas, internamento, atendimento urgente) mas estima-se que 70% do seu custo total é indireto, traduzido por absentismo, diminuição da produtividade laboral e diminuição da participação na vida social e fa-

miliar, com as consequentes implicações económicas⁽⁶⁾. Desta forma a enxaqueca traduz um sério problema de saúde pública – estimando-se o seu custo anual em \$12 a 20 mil milhões nos Estados Unidos^(7,8) e em 27 mil milhões € na Europa⁽⁹⁾.

O tratamento da enxaqueca diminuiu o impacto da doença no indivíduo, melhora a qualidade de vida⁽¹⁰⁾ e é custo-efetivo^(11,12). Este inclui duas abordagens – o tratamento agudo ou controle da crise e o tratamento preventivo, ou o controle da expressão da doença.

O tratamento farmacológico agudo é recomendado para a quase totalidade dos doentes com enxaqueca; embora existam múltiplas opções terapêuticas para esse efeito, 78% dos doentes mantêm aproximadamente 2 crises severas por mês, em metade das quais são obrigados a suspender todas as suas atividades e retirar-se para a cama ou local sossegado⁽¹³⁾.

Os fármacos atualmente comercializados que apresentam maior eficácia no controle agudo da enxaqueca são os triptanos. Mesmo utilizando-os, apenas 30% dos doentes conseguem estar sem dor 2h após a sua toma, embora 60% consigam diminuir a intensidade da dor⁽¹⁴⁾ se a medicação for administrada precocemente, enquanto a dor é ligeira a moderada⁽¹⁵⁾. Após esta resposta inicial, cerca de um terço dos doentes apresenta recorrência da dor nas 24h seguintes, obrigando à utilização de um reforço da medicação aguda.

O tratamento preventivo é recomendado não só para controle da frequência das crises, mas também para redução da sua intensidade. Muito embora não existam recomendações universais sobre o número de dias com dor e/ou dor severa que indique formalmente a instituição de medicação preventiva, esta é considerada acima dos 6 dias de dor (com 50% de dor severa) podendo ser oferecida a doentes com 4 ou mais dias de dor, em que pelo menos 2 sejam de dor severa, o que representa cerca de 25,7% e 13,1% dos doentes, respetivamente⁽¹³⁾.

O tratamento preventivo da enxaqueca é efetuado com fármacos de classes farmacológicas distintas (antiepiléticos/neuromoduladores, beta-bloqueantes, antidepressivos e bloqueadores dos canais de cálcio)^(16,17) apresentando eficácia equivalente independentemente da classe farmacológica utilizada⁽¹⁸⁾. Em média, estes fármacos reduzem 1 a 2 dias de crise por mês, sendo que a probabilidade de reduzir em pelo menos 50% os dias de crise é o dobro nos doentes medicados, em relação ao placebo. Estima-se a necessidade de tratar 7 doentes para obter uma redução > 50% num caso⁽¹⁸⁾.

A taxa de adesão à terapêutica preventiva é baixa mesmo nos doentes crónicos, entre 26% a 29% aos 6 meses e apenas 17% a 20% ao ano de tratamento⁽¹⁹⁾; 50% dos doentes descontinua a terapêutica até aos 60 dias⁽²⁰⁾. A descontinuação é motivada principalmente pela falta de eficácia (40 a 45% dos casos) e pela ocorrência de efeitos secundários (35 a 47% dos casos), raramente por dificuldades relativas ao custo da medicação (1 a 10%). Apenas 8 a 14% descontinuam a terapêutica por percepção de eficácia/ melhoria clínica⁽²¹⁾. Desta forma, é frequente estes doentes efetuarem várias tentativas terapêuticas com os mesmos ou outros fármacos; num ano 23% trocam de profilático e 41% reiniciam o mesmo preventivo⁽²⁰⁾.

Numa consulta de referência, cerca de 21% dos doentes com enxaqueca episódica e 79% com enxaqueca crónica podem ser considerados “refratários”, significando que não obtiveram resposta terapêutica a pelo menos 2 fármacos com eficácia estabelecida na profilaxia da enxaqueca, de 2 classes farmacológicas diferentes, efetuados em doses adequadas para a profilaxia durante pelo menos 2 meses (ou suspensos precocemente por efeitos adversos)⁽²²⁾.

Em resumo, dos cerca de 15% da população mundial que sofre de enxaqueca, apenas 30% controla as suas

crises de forma eficaz em menos de 2h e, dos 40% que teriam benefício com terapêutica preventiva, apenas 15% consegue cumprir o plano terapêutico com sucesso. Existe assim uma necessidade real de terapêuticas preventivas mais eficazes e melhor toleradas para cerca de um terço das pessoas com enxaqueca, ou seja, 5% da população mundial.

CGRP (Calcitonin Gene Related Protein) e os seus recetores

O CGRP é um neuropéptido de 37 aminoácidos sintetizado nos neurónios sensitivos, em múltiplos locais do sistema nervoso central e periférico, por *splicing* alternativo, específico de tecido, a partir do gene da calcitonina - CGRP (CALC), localizado no cromossoma 11, tendo como funções a regulação cardiovascular, a mediação da inflamação neurogénica e a modulação da nociceção⁽²³⁾.

Tem duas isoformas - o β -CGRP expresso sobretudo no sistema nervoso entérico, onde regula a secreção e motilidade gastrointestinal⁽²³⁾; e o α -CGRP presente nos terminais aferentes dos neurónios sensoriais que inervam os vasos de todos os órgãos e muito amplamente no sistema nervoso central, incluindo córtex, núcleos subcorticais do tálamo, hipotálamo e tronco, na amígdala e no cerebelo⁽²⁴⁾.

O recetor canónico do CGRP é um complexo proteico transmembranar que associa um complexo proteico acoplado à proteína G (recetor calcitonin-like, CALCRL) a uma proteína modificadora da atividade do recetor (RAMP 1), sendo que o domínio de ligação ao CGRP está na interface entre estas proteínas⁽²³⁾.

Ao receber o ligando, há ativação do recetor por via do AMP cíclico e das subsequentes vias de ativação e ampliação de sinal, com rápida fosforilação do CALCRL e internalização do recetor, seguida de reciclagem do mesmo para a membrana celular⁽²⁵⁾. A sua expressão encontra-se sobretudo nas células gliais e no citoplasma dos neurónios do trigémeo, tálamo, hipotálamo, amígdala, córtex, no músculo liso das paredes vasculares intracranianas, na dura-máter e no tronco cerebral (sobretudo na substância cinzenta periaquedutal, área postrema, núcleo pântico da rafe e núcleo espinhal do trigémeo), nalgumas áreas em que a barreira hematoencefálica não existe⁽²⁴⁾.

O α -CGRP é expresso num terço a metade dos neurónios do gânglio do trigémeo, sendo o neuropéptido

mais abundante nesta localização, existindo co-expressão com os recetores serotoninérgicos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}^(24,26) mas não com os recetores de CGRP⁽²⁷⁾. O α -CGRP encontra-se nos neurónios pequenos e médios, enquanto que os recetores do CGRP se encontram nos neurónios maiores e nas células gliais satélites (que desempenham um papel importante na inflamação e na dor)⁽²⁷⁾. O α -CGRP é igualmente expresso nas projeções de fibras sensitivas e nociceptivas do gânglio, quer nas não mielinizadas (fibras C) quer em pequenas fibras mielinizadas A δ dirigidas para a espinhal medula, para o cérebro e para os vasos durais⁽²⁸⁾. Outros dois recetores da mesma família, com semelhanças estruturais, que se podem encontrar nos neurónios trigeminais, são os da adrenomedulina e da amilina, que também podem ser ativados pelo CGRP, embora de forma menos potente⁽²³⁾.

A libertação do CGRP pelos neurónios sensitivos trigeminais pode ser estimulada pela capsaicina e inibida por regulação pré-sináptica nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}⁽²⁵⁾.

Dado que a maioria dos fármacos que atuam na enxaqueca não atravessam a barreira hematoencefálica, presume-se que a sua ação terapêutica se exerça sobretudo a nível do gânglio do trigémio, que se encontra fora dos limites dessa barreira mas que é uma peça fulcral na transmissão nociceptiva cefálica e na inervação dos vasos intracranianos⁽²⁹⁾. Em modelos animais foi possível obter respostas no gânglio do trigémio após estimulação mecânica ou elétrica da parede do seio longitudinal superior, com uma latência compatível à das fibras C e A δ e demonstrar que estas respostas eram eficazmente bloqueadas pela aplicação local de ergotamina, sumatriptano e zolmitriptano, mas não de soro fisiológico, suportando a hipótese de que o local de ação destes fármacos pode ser periférico⁽³⁰⁾. No entanto, quer com inibidores serotoninérgicos dos recetores 5HT_{1B}/ID (triptanos)⁽³⁰⁾ quer com os antagonistas dos recetores do CGRP (gepants)⁽³¹⁾ também é possível inibir a transmissão nociceptiva trigeminal por ação direta na substância cinzenta periquedural, o que levanta a hipótese destes fármacos terem uma ação complementar fora do complexo trigemino-cervical, ou seja, terem também ação central no circuito fisiopatológico da enxaqueca.

As fibras trigeminais contendo CGRP que se projetam para os vasos intracranianos têm como ação induzir vasodilatação arterial (e não venosa) mediada pela

ativação da adenilato-ciclase, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e desempenhando também um papel na inflamação neurovascular⁽³²⁾. A sua ação fisiológica inclui manter o tónus vascular cerebral mas a denervação experimental das arteríolas não tem implicações na regulação do fluxo sanguíneo em condições fisiológicas, apenas se torna relevante em situações de vasoconstrição (por exemplo na hemorragia subaracnoideia)^(29,33).

O CGRP Como Alvo Terapêutico na Enxaqueca

O papel do CGRP na enxaqueca é estudado desde os anos 80-90 do século passado, inicialmente no contexto da pesquisa de marcadores bioquímicos da enxaqueca, no estudo experimental do sistema trigemino-vascular. Na altura foi demonstrado em gatos e humanos que a estimulação do gânglio do trigémio levava ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral e à libertação de CGRP e substância P, sendo ambos os efeitos parcialmente revertidos pelo tratamento com dihidroergotamina ou sumatriptano⁽³⁴⁾.

Em seguida foi documentado o aumento no nível do CGRP no sangue venoso jugular de humanos durante as crises de enxaqueca, o que não se verificou com outros neuropéptidos tais como neuropéptido Y, péptido vasoativo intestinal (VIP) ou a substância P⁽³⁵⁾. Estudos posteriores corroboraram o seu incremento em crises espontâneas ou experimentais (desencadeadas pelo óxido nítrico), no soro, saliva e LCR, e a sua redução em consequência do tratamento da dor com triptanos, coincidindo com o alívio algíco⁽²³⁾.

Os níveis de CGRP estão também relativamente aumentados na fase intercrítica, em doentes com enxaqueca relativamente a voluntários saudáveis, sendo os níveis superiores nos doentes com enxaqueca crónica do que nos com enxaqueca episódica, o que sugere uma relação com a atividade da doença⁽³⁶⁾.

Por fim, foi documentada que a injeção intravenosa de CGRP desencadeava cefaleias e/ou crises de enxaqueca em doentes com enxaqueca⁽³⁷⁾, crises com e sem aura em doentes com enxaqueca com aura⁽³⁸⁾ e não em controles, sendo que as cefaleias induzidas pela injeção de CGRP são revertidas pelos triptanos⁽³⁷⁾.

Restava avaliar se a inibição do CGRP era uma estratégia eficaz no tratamento da enxaqueca. O primeiro estudo de prova-de-conceito realizado neste sentido foi em 2004, testando com sucesso o BIBN 4096 BS (olcegepant) para controle da dor e dos outros sintomas da

enxaqueca, obtendo uma taxa de resposta de 66% sem efeitos secundários significativos (apenas parestesias)⁽³⁹⁾. O seu desenvolvimento foi limitado pela sua formulação não permitir a administração oral⁽⁴⁰⁾.

Em 2007 foi desenvolvido o agente oral telcagepant (MK-0974); uma meta-análise de 8 ensaios de fase II e III, controlados, randomizados e duplamente cegos de telcagepant 200mg a 300mg em 4011 participantes verificou uma superioridade versus placebo e uma equivalência aos triptanos, no controle da crise às 2h, sem efeitos adversos significativos⁽⁴¹⁾. No entanto, o desenvolvimento do fármaco foi suspenso por casos de hepatotoxicidade num ensaio de fase IIA testando a utilidade do telcagepant como agente profilático, administrado diariamente durante 3 meses⁽²³⁾.

Outros antagonistas foram testados em ensaios de fase II com eficácias equivalentes; o programa do MK-3207 também foi terminado por potencial hepatotoxicidade, sendo que o desenvolvimento de outros compostos como o BI 44370 TA, o BMS-927711 e o MK-1602 acabou por ser suspenso nessa altura⁽²³⁾.

Três moléculas de nova geração com estrutura diferente que não produzem o metabolito hepatotóxico estão em desenvolvimento, o ubrogepant e o rimegepant para tratamento agudo e o atogepant/MK-8031/AGN-241689 para profilaxia.

O Ubrogepant (MK-1602) 100mg foi testado num ensaio de fase II para o tratamento de crise, no qual a dose de 100mg foi superior ao placebo no objetivo primário de ausência de dor às 2h (25.5% vs 8.9%)⁽⁴²⁾. Em 2017/2018 terminaram dois ensaios de fase III para o tratamento agudo da enxaqueca – os dados apresentados do ACHIEVE I, que comparou as doses de 50 e 100mg, foram positivos, obtendo-se uma taxa de doentes sem dor às 2h de 21.2% com uma dose única de 100 mg, 19.2% com 50 mg e 11.8% com placebo⁽⁴³⁾; O ACHIEVE II comparou as doses de 25 e 50mg com placebo, obtendo taxas de resposta às 2h de 21.8% com uma dose única de 50 mg, 20.7% com 50 mg e 14.3% com placebo⁽⁴⁴⁾.

O Rimegepant (BHV-3000) foi estudado em 2 ensaios de fase III (301 e 302) na dose de 75mg, em se que obtiveram taxas de ausência de dor às 2h de 19.2% e 19.6%, mantida até às 48h em 11.6% e 9.9%, contra 14.2% e 12% e 7.2 e 6% do placebo respetivamente^(45,46).

Em ambas as substâncias não foram relatados problemas de tolerabilidade, encontrando-se a decorrer

estudos de extensão abertos para avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo^(47,48).

O Atogepant/ MK-8031/ AGN-241689 está a ser investigado na profilaxia da enxaqueca episódica num ensaio de fase II/III que foi positivo nas doses de 10, 30 e 60mg⁽⁴⁹⁾ mas do qual ainda se aguarda a publicação de resultados.

Este grupo de pequenas moléculas denominados “gepants” funcionam como antagonistas dos recetores do CGRP por terem alta afinidade para um resíduo entre as moléculas do RAMP 1 e CALCRL, bloqueando a ligação do CGRP ao seu recetor⁽²⁵⁾. Têm fraca penetração no sistema nervoso central – um estudo de PET documentou que doses terapêuticas de telcagepant administrado perifericamente não ocuparam recetores no sistema nervoso central⁽⁵⁰⁾ - admitindo-se assim que a maior parte da sua influência é periférica, ao nível do gânglio do trigémio⁽²³⁾.

Em termos de potenciais efeitos adversos, o bloqueio do CGRP levanta preocupações devido ao seu papel protetor, em termos cardio-cerebrovasculares dado que, foi documentada a sua libertação em contexto de isquemia miocárdica⁽⁵¹⁾. Por outro lado, a sua administração em concentrações supra-fisiológicas consegue aumentar o tempo total de exercício durante a prova de esforço em doentes de angina⁽⁵²⁾.

Em termos experimentais, em voluntários saudáveis, não parece existir papel vasoconstritor a nível coronário do telcagepant⁽⁵³⁾ nem sistémico ou cerebral do olcagepant⁽⁵⁴⁾.

Desenvolvimento dos Anticorpos Monoclonais Anti CGRP

Os primeiros anticorpos monoclonais anti-CGRP foram sintetizados nos anos 80 do século passado, para medição do CGRP por radioimunoensaios e localização tecidual por imunohistoquímica. Desde 2013 foram desenvolvidos com objetivo terapêutico três anticorpos monoclonais humanizados anti-CGRP (galcanezumab, eptinezumab e fremanezumab) e um anticorpo monoclonal humano anti-recetor do CGRP (erenumab), em específico contra a proteína de fusão do domínio extracelular do CALCRL e RAMP1 humanos, sendo 5000 vezes mais seletivo para este recetor do que para qualquer um dos restantes recetores da mesma família⁽²⁵⁾. Uma vantagem potencial de utilizar o recetor como alvo será a de evitar a interferência com a função de outros

recetores do CGRP, embora correndo o risco de ser menos eficaz caso se verifique que os restantes recetores também têm um papel relevante na fisiopatologia da enxaqueca⁽⁵⁵⁾.

Sendo moléculas de grande dimensão, não será expectável que os anticorpos monoclonais tenham ação no sistema nervoso central, mas seria previsível que fossem eficazes a nível periférico, tal como os “gepants” e os triptanos^(50,56).

As técnicas mais modernas de produção destes compostos minimizam problemas como a imunogenicidade através da utilização de compostos totalmente humanizados e melhoram a sua eficácia através da pré-seleção dos compostos com maior afinidade. A engenharia genética permite também modificar a região FC do anticorpo de forma a permitir gerir a sua citotoxicidade mediada por células assim como a sua biodisponibilidade e semi-vida⁽⁵⁷⁾.

Estes compostos primam pela especificidade e pela ausência de metabolização hepática, com muito menor risco de efeitos adversos sistémicos e de interações medicamentosas, melhorando a tolerabilidade. A sua longa semivida, de semanas, permite administrações muito espaçadas (1 por mês), o que melhora a adesão terapêutica. Consegue-se assim minorar dois dos principais problemas com as terapêuticas preventivas atualmente disponíveis para a enxaqueca, com o consequente incremento do seu potencial benefício. Como problemas existe a impossibilidade de administração oral, por se tratarem de moléculas proteicas de grande dimensão e com pouca permeabilidade transmembranar e, apesar de baixo, o risco imunogénico, que inclui as reações no local da picada e reações imunológicas sistémicas à infusão, assim como o desenvolvimento de anticorpos neutralizadores⁽⁵⁸⁾.

I. Eptinezumab

O Eptinezumab é um anticorpo IgG1 humanizado anti-CGRP que se liga de forma potente e seletiva a ambas as isoformas (α e β) do CGRP humano, apresentando um início de acção *in vitro* duas vezes mais rápido que o Fremanezumab⁽⁵⁹⁾.

No ensaio de fase I (NCT01579383) verificou-se uma semivida de 32 dias para a dose endovenosa de 1000 mg com uma cinética linear independente do género e sem interações farmacocinéticas com o sumatriptano. A formulação subcutânea tinha 70% de bioequivalência mas

foi selecionada a endovenosa pela sua eficácia e efeito imediato⁽⁵⁸⁾.

O Eptinezumab tem dois ensaios de fase II como preventivo da enxaqueca, o NCT01772524⁽⁶⁰⁾ para prevenção de enxaqueca episódica frequente (entre 5 a 14 dias de enxaqueca por mês) em monoterapia e o NCT02275117 (fase IIb) para a enxaqueca crónica⁽⁶¹⁾.

Com enxaqueca episódica foram incluídos 163 doentes, em centros Norte-Americanos, que receberam uma administração única de 1000 mg endovenoso ou placebo. O objetivo principal foi determinar a segurança às 12 semanas; não houve diferença significativa na proporção ou tipo de eventos adversos em relação ao placebo. O objetivo primário de eficácia foi atingido, verificando-se uma redução de 5.6 dias por mês de enxaqueca (versus 4.6 placebo) às 8 e 12 semanas; 60% dos participantes tiveram uma redução de pelo menos 50% nos dias de enxaqueca e 16% ficaram completamente sem crises às 12 semanas. Onze participantes (6.7%) desenvolveram anticorpos anti Eptinezumab, sem alteração da farmacocinética ou eficácia do composto⁽⁶⁰⁾.

Com enxaqueca crónica foram incluídos 616 doentes e efetuada uma administração única endovenosa de Eptinezumab 300mg, 100mg, 30mg, 10 mg ou placebo. O objetivo principal foi de eficácia - a percentagem de participantes a atingir uma redução de 75% de dias de enxaqueca às 12 semanas, tendo sido atingido para 33% na dose de 300mg, 31% nos 100mg e 21% no placebo, sem terem sido registados problemas de segurança⁽⁶¹⁾.

Estão ainda a decorrer estudos de fase III com o Eptinezumab: o PROMISE I (NCT02559895) para a enxaqueca episódica frequente e o PROMISE II (NCT02974153) para a enxaqueca crónica^(62,63).

O PROMISE I incluiu 900 doentes nos Estados Unidos e na República de Georgia que foram randomizados para uma dose única de Eptinezumab 300mg, 100mg ou placebo em monoterapia, tendo sido atingido o objetivo principal (taxa de resposta às 12 semanas) com redução de 4.3 dias para a dose de 300mg, 3.9 dias para a de 100 mg versus 3.2 dias para o placebo. O ensaio incluí monitorização de segurança até às 56 semanas e ainda se encontra a decorrer, embora tenha sido já encerrado o recrutamento⁽⁶²⁾. O PROMISE II incluiu 1072 participantes em vários centros dos Estados Unidos e Europa, com o mesmo desenho, mas com a monitorização de segurança até às 36 semanas. O recrutamento já terminou e os resultados anunciados incluem redução de

8,2 dias de dor, versus 5.6 dias para placebo, com 61% (versus 39% placebo) dos participantes atingindo uma redução de pelo menos 50% e 15% (versus 5% placebo) com uma resposta de 100% aos 3 meses. Os efeitos adversos mais frequentes (em taxa idêntica ao placebo) foram a nasofaringite aguda, artralgias, tonturas, ansiedade e fadiga⁽⁶³⁾.

Está a decorrer ainda um estudo aberto de segurança a longo prazo (NCT02985398), em centros norte-americanos, utilizando a mesma dose repetida cada 12 semanas ao longo de 56 semanas em 128 participantes com enxaqueca crónica⁽⁶⁴⁾.

2. Galcanezumab

O Galcanezumab é um anticorpo IgG4 humanizado anti-CGRP cuja farmacocinética foi estudada em ensaios de fase I realizados em 284 participantes saudáveis, tendo sido demonstrada uma semivida de 28 dias após administração subcutânea de 1 a 600mg, repetindo a administração de 150mg cada 6 semanas e atingindo uma concentração sérica máxima entre os 7 a 13 dias, sem problemas de segurança⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Dos 3 anticorpos anti-CGRP é o que se dissocia do alvo mais facilmente *in vitro*, o que pode implicar que permita uma maior disponibilidade do CGRP e uma menor eficácia⁽⁵⁹⁾.

O Galcanezumab tem dois ensaios de fase II como preventivo da enxaqueca em monoterapia, o NCT 01625988⁽⁶⁸⁾ que utiliza uma única dose e o NCT 02163993 (fase IIb) que compara 4 doses, ambos para prevenção de enxaqueca episódica frequente.⁽⁶⁹⁾

No ensaio com uma única dose foram randomizados 218 doentes, que eram tratados com 150mg ou placebo administrado a cada duas semanas durante 12 semanas, sendo a avaliação de eficácia o objetivo primário: houve redução de 4.2 dias no braço ativo versus 3 dias no placebo e a taxa de respondedores a 100% foi de 32% versus 17% no placebo. Embora não houvesse diferença significativa nos eventos adversos em relação ao placebo, houve efeitos adversos que ocorreram no braço ativo com maior frequência do que no placebo, nomeadamente dor e/ou eritema no local da injeção, infeções respiratórias superiores e dor abdominal⁽⁶⁸⁾.

No ensaio de fase IIb foram randomizados 410 doentes dos Estados Unidos da América, aleatorizados para as doses de 5, 50, 120, 300 mg ou placebo, administradas mensalmente durante 12 semanas. O objetivo primário foi determinar a superioridade de pelo menos

1 dosagem de Galcanezumab versus placebo, e foi atingido para a dose de 120mg, que demonstrou uma redução de 4.8 dias versus 3.7 dias no placebo. O perfil de segurança foi sobreponível ao ensaio de dose única⁽⁶⁹⁾.

O programa de desenvolvimento do Galcanezumab incluiu 4 estudos de fase III todos comparando as doses de 120 e 240 mg: o EVOLVE I (NCT 02614183) em centros dos Estados Unidos e Canadá e o EVOLVE II (NCT02614196) em centros dos Estados Unidos, Europa, América do Sul e Ásia, ambos para a enxaqueca episódica frequente e cujos resultados já estão publicados^(70,71); os restantes estão ainda em curso e são internacionais, o REGAIN (NCT02614261)⁽⁷²⁾ para a enxaqueca crónica e o NCT02614287⁽⁷³⁾, estudo aberto para a enxaqueca episódica, com o objetivo de monitorizar a segurança a longo prazo (12 meses) da administração mensal.

O EVOLVE I incluiu 858 doentes que foram randomizados para duas doses de Galcanezumab (120mg ou 140mg) ou placebo em administrações subcutâneas mensais durante 6 meses em monoterapia, tendo sido atingido o objetivo principal— redução de 4.7 dias para a dose de 120mg, 4,6 para a de 240mg e 2.8 dias para placebo. A obtenção de uma redução de > 50% das crises ocorreu em 62,3 e 60,9% versus 38,6% no placebo e a redução de 100% em 15,6%, 14,6% e 6,2% respetivamente. Os efeitos adversos foram equivalentes ao placebo exopto as reações no local da injeção, em particular eritema, prurido e dor local. O estudo teve uma taxa de descontinuação de 18,1%, por efeitos adversos em < 5%, equivalente em todos os braços. A presença e título dos anticorpos neutralizantes foi avaliada não se verificando risco imunogénico⁽⁷¹⁾.

O EVOLVE II incluiu 922 doentes que foram randomizados no mesmo desenho, tendo tido resultados equivalentes de eficácia - redução de 4.3 dias para a dose de 120mg, 4,2 para a de 240mg e 2.3 dias para placebo, com identificação de resposta às 4 semanas e a obtenção de uma redução de > 50% das crises em 59 e 57% versus 36% do placebo e a redução de 100% em 11,5%, 13,8% e 5,7% respetivamente. O perfil de segurança foi equivalente; este estudo teve uma taxa de descontinuação de 14%, determinada sobretudo pela decisão do doente de descontinuar e pela ocorrência de efeitos adversos⁽⁷⁰⁾.

O REGAIN tem uma amostra prevista de 825 doentes sendo os resultados aos 3 meses equivalentes aos do

EVOLVE, com uma redução de 4.3 dias com a dose de 240mg versus 2,2 para placebo e uma taxa de redução > 50% de 27,6% para a dose de 120mg, 27,5% para os 240mg e 15.4% para placebo⁽⁷⁴⁾.

O estudo de segurança incluiu 250 doentes, após um ano verificou-se que os efeitos adversos mais frequentes de ambas as doses de Galcanezumab (> 10%) incluem dor no local da injeção, nasofaringite e infeção respiratória superior; ocorreram 3 efeitos adversos graves no grupo de 120mg e 7 no de 240mg. A taxa de descontinuação por efeitos adversos foi de 8%, idêntica em ambas as doses⁽⁷⁵⁾.

O Galcanezumab foi aprovado pela FDA como preventivo da enxaqueca em Setembro de 2018.

3. Fremanezumab

O Fremanezumab é um anticorpo IgG2 humanizado anti- α e β -CGRP inicialmente desenvolvido para administração endovenosa, mas posteriormente modificado para permitir a sua administração subcutânea.

Foram realizados 6 ensaios de fase I^(76,77) envolvendo 117 participantes saudáveis, sendo que em três testaram a farmacocinética de uma única administração endovenosa de diferentes doses entre 0,2 a 2000 mg. Dois outros estudos avaliaram a resposta à injeção subcutânea de capsaicina e o último avaliou a utilização de duas doses sequenciais após 2 semanas, entre 30 e 300mg. Não se verificaram efeitos adversos significativos, a semivida das doses de 30 a 2000mg foi de 40 a 48 dias; a segunda dose no estudo sequencial teve uma semivida de 41 a 50 dias⁽⁷⁶⁾. No estudo que comparou a administração única de 225 ou 900mg de Fremanezumab por via subcutânea ou intravenosa, não se verificaram diferenças significativas em termos de segurança ou farmacocinética⁽⁷⁷⁾.

Foram realizados simultaneamente 2 ensaios de fase IIb (NCT02025556 e NCT02021773) nos Estados Unidos da América, um na enxaqueca episódica frequente, outro na enxaqueca crónica^(78,79). Ambos os estudos utilizaram a formulação subcutânea administrada a cada 4 semanas durante 3 meses, no estudo da enxaqueca episódica em 2 doses (225 e 675mg) e placebo e no estudo da enxaqueca crónica utilizaram as doses de 675mg de indução, com reforços de 225mg e a dose de 900mg. Ambos os estudos permitiam a utilização de outros preventivos, 1 fármaco no estudo da episódica e até 2 no da crónica, em dose estável nos 3 meses pré-randomização^(78,79).

O estudo da enxaqueca episódica incluiu 297 participantes e o da crónica 264, ambos atingiram o objetivo principal às 9 para 12 semanas de reduzir, na episódica⁽⁷⁸⁾ os dias com enxaqueca – obtendo-se - 6,09 na dose de 675mg, -6,26 na dose de 225mg e -3,46 no placebo e, na crónica⁽⁷⁹⁾, o número de horas com enxaqueca: - 59,84 horas para o grupo de 675/225mg, - 67,51 no grupo dos 900mg e - 37,10 no placebo; em ambos a resposta pôde ser prevista após o primeiro mês de tratamento.

Os efeitos adversos relacionados com o tratamento ocorreram entre 56% e 40% dos casos com placebo, 46% e 53% na dose mais baixa e 59% e 47% na dose mais elevada nos ensaios da Enxaqueca episódica⁽⁷⁸⁾ e crónica⁽⁷⁹⁾, respetivamente.

O Fremanezumab tem 3 estudos de fase III na Enxaqueca, dois de eficácia na episódica (NCT02629861) e crónica (NCT02621931)^(80,81) e um de segurança a longo prazo (NCT0268103)⁽⁸²⁾.

Ambos os estudos de eficácia (HALO) decorreram nos Estados Unidos da América, Canadá, Europa e Ásia; os participantes foram randomizados para uma dose subcutânea de 225mg a cada 4 semanas, uma dose inicial de 675mg seguida de placebo a cada 4 semanas ou placebo, durante 12 semanas. Em ambos foram excluídos doentes que tinham falhado previamente 2 classes de preventivos da enxaqueca e foi permitida a utilização simultânea de um preventivo em dose estável numa proporção (30%) de doentes incluídos^(80,81).

No estudo na enxaqueca episódica foram randomizados 791 participantes; o objetivo primário, de eficácia, foi a redução do número de dias com enxaqueca às 12 semanas, obtendo 4 dias na dose mensal de 225mg, 3,9 dias na dose única de 675mg e 2,6 dias no placebo⁽⁸⁰⁾. O estudo na enxaqueca crónica teve 1130 participantes, sendo o objetivo primário também a redução do número de dias com enxaqueca às 12 semanas, obtido com 4,6 dias na dose mensal de 225mg, 4,3 dias na dose única de 675mg e 2,5 dias no placebo⁽⁸¹⁾. A taxa de efeitos secundários total foi equivalente ao placebo, mas nos grupos com tratamento ativos verificaram-se mais reações locais – dor, endurecimento e eritema no local da picada^(80,81).

O estudo de segurança ainda se encontra a decorrer, pretende incluir 1842 participantes com desenho semelhante aos estudos de eficácia, incluindo os diagnósticos de enxaqueca episódica e crónica nos 2 regimes de administração – 225mg cada 4 semanas ou 675mg cada 12

semanas, por um período de 533 dias⁽⁸²⁾.

O Fremanezumab foi aprovado pela FDA como preventivo da enxaqueca em Setembro de 2018.

4. Erenumab

O Erenumab é um anticorpo 100% humano IgG2 cujo alvo é o recetor do CGRP, e não a molécula, ocupando reversivelmente o local de ligação do CGRP entre as subunidades CALCRL e RAMP1 sendo específico para este recetor (e menos para os outros recetores da mesma família), funcionando assim como um inibidor competitivo do CGR, potente e de alta afinidade. Comparativamente ao telcagepant é um inibidor mais potente e mais específico, dado que o telcagepant também atua nos recetores da amilina (AMY1)⁽⁸³⁾.

Foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela FDA (Maio 2018) e à data de hoje o único aprovado pela EMA (Jul 2018) para prevenção da enxaqueca episódica em adultos com mais de 4 dias por mês de crise, estando já comercializado nos Estados Unidos na forma de auto-injector na dose de 70mg, podendo ser administrados 70 ou 140mg mensalmente.

No seu desenvolvimento foram realizados 2 ensaios de fase I (NCT01688739 e NCT01723514) que envolveram 109 participantes saudáveis e com enxaqueca e em que se demonstrou que a semi-vida da dose de 70mg foi de 21 dias. O Erenumab é detetável 30 a 160 dias pós-dose, sendo que em doses superiores a 70mg resulta em níveis detetáveis após 100 dias. Os efeitos adversos foram frequentes mas ligeiros e a presença de anticorpos neutralizadores não teve implicação na segurança⁽⁸⁴⁾.

O Erenumab tem 4 ensaios de fase II, o primeiro (NCT01952574) decorreu nos Estados Unidos e Europa, incluindo 483 participantes com enxaqueca episódica para avaliar a segurança e eficácia da administração subcutânea mensal nas doses de 7 mg, 21 mg, 70 mg ou placebo às 12 semanas. Verificou-se que apenas a dose de 70mg obteve uma redução significativa do número de dias com enxaqueca 3,4 versus placebo (2,3 dias) mas não ocorreram problemas de segurança, apesar de 3% dos participantes terem anticorpos neutralizantes⁽⁸⁵⁾. Este estudo tem uma fase de extensão aberta (NCT02174861) até às 256 semanas, que incluiu 383 participantes e que prevê a administração de Erenumab 70mg a cada 4 semanas durante 5 anos e que ainda decorre. Estão disponíveis resultados de uma análise inte-

rina efetuada após um ano, que reteve 80% (307) dos participantes que aceitaram participar na extensão. Verificou-se uma redução do número de dias de enxaqueca de 2,6 dias desde o início da fase de extensão (de 6.3 dias às 12 semanas para 3,7 às 64) e de 5.1 dias desde o início do estudo, de 8.8 para 3.7 na semana 64. Do ponto de vista de segurança foram registados dois eventos adversos graves na fase de extensão, um caso de isquemia miocárdica transitória durante uma prova de esforço e um caso fatal de enfarte agudo do miocárdio, num doente com fatores de risco vasculares e simultaneamente tratado com vasoconstritores, que foi considerado não relacionado com o fármaco do estudo⁽⁸⁶⁾.

O terceiro estudo de fase II (NCT02066415) decorreu nos Estados Unidos e Europa, incluindo 667 participantes com enxaqueca crónica, 40% com abuso medicamentoso e 50% que tinham previamente falhado 2 ou 3 preventivos, por falta de eficácia. Pretendeu avaliar a segurança e eficácia da administração subcutânea mensal nas doses de 70 mg, 140 mg ou placebo às 12 semanas, com uma avaliação de segurança às 24 semanas. Os resultados foram uma redução combinada de 6.6 dias contra 4,2 do placebo, com uma taxa de resposta > 50% de 40% na dose de 70mg, 41% na de 140mg e 23% no placebo. A taxa de eventos adversos foi equivalente ao placebo e não houve nenhum evento cardiovascular grave⁽⁸⁷⁾.

Encontra-se ainda a decorrer o quarto estudo de fase II (NCT02630459) na enxaqueca episódica que falhou pelo menos 2 preventivos prévios em 475 participantes no Japão⁽⁸⁸⁾.

Um outro estudo do Erenumab, de fase II (NCT02575833) foi efetuado especificamente para avaliar a segurança cardiovascular do fármaco⁽⁸⁹⁾, sendo avaliada a tolerância de doentes com angina estável (77% homens, com idade média de 65 anos) ao esforço numa prova de esforço realizada 30 minutos após administração subcutânea de 140mg de Erenumab. Não se verificou nenhuma alteração da tolerância cardiovascular, medido pelo tempo médio em prova, pelo tempo até a alteração de ST ou ao aparecimento de dor, sugerindo que o perfil cardiovascular do Erenumab é favorável.

Dois ensaios de fase III, o ARISE (NCT02483585) e o STRIVE (NCT02456740) foram ambos efetuados na enxaqueca episódica frequente e levaram à aprovação do produto em 2018;

O ARISE incluiu 577 participantes dos Estados Uni-

dos e Europa, tendo sido este até à data o único estudo do desenvolvimento dos anticorpos monoclonais que decorreu em Portugal, em 4 centros da Grande Lisboa. Foi um estudo equivalente aos de fase II com o objetivo primário de eficácia na enxaqueca episódica, permitindo co-tratamento com até um outro profilático em dose estável numa proporção dos indivíduos, mas excluindo casos com mais de 2 falhas prévias em preventivos. O estudo comparou placebo à dose mensal subcutânea de 70 mg durante 12 semanas, após as quais se seguia uma fase aberta de 28 semanas. Foi atingido o objetivo às 12 semanas, com uma redução de 2,9 dias versus 1,8 no placebo e uma taxa de respondedores > 50% de 40% versus 30% no placebo. O perfil e percentagem de casos com efeitos adversos foi equivalente ao placebo⁽⁹⁰⁾.

O STRIVE incluiu 955 indivíduos nos Estados Unidos e Europa, num desenho equivalente (enxaqueca episódica, permitia um preventivo numa proporção dos indivíduos) mas que na fase de dupla ocultação comparou as doses de 70mg e 140mg com placebo e durante 24 semanas, também seguido de uma fase aberta de 28 semanas. O objetivo primário de eficácia às 24 semanas foi atingido, com uma redução de 3,2 dias na dose de 70mg, 3,7 dias na dose de 140mg e 1,8 dias no placebo. A redução de > 50% das crises foi atingida em 43.3% dos doentes na dose de 70mg, 50.0% na de 140mg e 26.6% no placebo. Da mesma forma, não houve diferenças relevantes na incidência e perfil de efeitos adversos⁽⁹¹⁾. Os dados referentes às fases de extensão, abertas, destes dois estudos ainda não foram divulgados.

Estão ainda a decorrer dois outros ensaios de fase III com Erenumab, o LIBERTY (NCT03096834)⁽⁹²⁾ e o EMPOWER (NCT03333109)⁽⁹³⁾.

O LIBERTY pretende estudar a população de doentes refratária, incluindo 246 doentes com enxaqueca episódica que tinham efetuado 2-4 tratamentos profiláticos prévios sem sucesso, num desenho paralelo comparando a dose de 140mg com placebo durante 12 semanas. O estudo atingiu o seu objetivo de eficácia primário, da redução de pelo menos 50% dos dias de enxaqueca, que foi 30.3% no braço ativo contra 13.7% no placebo. Não se verificaram problemas de segurança. O resultados aguardam publicação⁽⁹²⁾.

O EMPOWER pretende avaliar eficácia na enxaqueca episódica, comparando as doses de 70mg, 140g com placebo às 12 semanas, sem fase aberta e o seu objetivo é estudar 880 participantes não caucasianos, decorren-

do apenas na América do Sul e Ásia. Teve início em Fevereiro de 2018 e ainda está a recrutar⁽⁹³⁾.

Aplicação Clínica dos Anticorpos Monoclonais Anti-CGRP

Com a exceção dos braços terapêuticos com algumas doses mais baixas exploradas nos ensaios de fase II, todos os estudos de fase II e III efetuados com anticorpos monoclonais na enxaqueca episódica ou crónica foram positivos e atingiram o seu objetivo primário, que, na maioria dos ensaios, foi o da redução do número de dias por mês com enxaqueca.

Uma meta-análise publicada em 2017, apenas com os 5 ensaios de fase II que estavam disponíveis à data incluiu dados de 1001 doentes de um ensaio de Galcanezumab (LY2951742)⁽⁶⁸⁾, dois de Fremanezumab (TEV-48125)^(78,79), um de Erenumab (AMG334)⁽⁸⁵⁾ e um de Eptinezumab (ALD403)⁽⁶⁰⁾. Nesta avaliação foi corroborado o benefício terapêutico, consistente em todos os ensaios, sem que se verificasse superioridade de nenhum dos fármacos avaliados, sendo que a descida de número de dias com dor por mês contra placebo foi de 1 a 2.18 dias. Em termos de efeitos adversos, estes não foram superiores a placebo exceto para as tonturas. Dado o pequeno número de estudos envolvidos, estes dados necessitam de confirmação com os dados dos ensaios de fase III⁽⁹⁴⁾.

A salientar que todos os objetivos secundários de eficácia foram também atingidos em todos os estudos, sendo que alguns ensaios privilegiaram medidas de impacto e de qualidade de vida enquanto que outros se mantiveram focados apenas nas medidas habituais de eficácia – dias de enxaqueca por mês, dias com necessidade de triptano por mês, taxa de resposta de 50%^(62,63,70,71,80,81,90,91). A tabela 1 apresenta em sumário as diferenças entre os resultados dos ensaios de fase III disponíveis nesta data. Não se tratando de uma comparação direta ou de uma meta-análise, permite ter uma noção global dos resultados principais e efeitos adversos esperados e graves que se verificaram.

O efeito dos anticorpos monoclonais parece consistente, dado que a redução de dias com enxaqueca varia entre 0.4 e 2.6⁽⁹⁵⁾. Um dado relevante a destacar é que existiu um grupo de 6 a 10% dos doentes que obteve uma redução de 100% - ausência total de crises – no período avaliado^(62,63). Este é um grupo interessante de seguir não só para verificar a sustentabilidade da respos-

Tabela 1. Ensaios de Fase III de Anticorpos Monoclonais para a Profilaxia da Enxaqueca

	EPTINEZUMAB#		ERENUMAB		GALCANEZUMAB		FREMANEZUMAB	
TIPO	Humanizado, Anti CGRP		Humano, Anti R-CGRP		Humanizado, Anti CGRP		Humanizado, Anti CGRP	
Desenvolvimento	Alder Biopharmaceuticals		Amgen / Novartis		Eli Lilly & Co.		Teva Pharmaceuticals	
Administração	IV cada 12 semanas		SC cada 4 semanas		SC cada 4 semanas		SC cada 4 OU 12 semanas	
Desenho	Monoterapia		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)		Permite 1 preventivo; exclui > 2 falhas (refratária)	
Objetivo primário	↓ DEM Semana 12-1		↓ DEM Semanas (9 a 12, ARISE) OU (12 a 24, STRIVE) versus (-4 a 0) Baseline		↓ DEM Mês 6-1		↓ DEM Semana 12 – baseline (semana -4 a 0) Episódica; ↓ DCM Semana 12 – baseline (semana -4 a 0) Crónica;	
Objetivos Secundários	TR 75% Semana 1 a 4 TR50% e 75% Semanas 1 a 12 % doentes com crise no Dia+1		TR 50%, ↓ DTM ↓ 5 pts MPFID-PI e EA Semanas (9 a 12, ARISE) OU (12 a 24, STRIVE) versus Baseline		TR 50%, 75% e 100%, Mês 6-1 ↓ DTM Mês 6-1 MSQ e PGI-S Mês 6-4 MIDAS Mês 6-Baseline		Episódica: TR 50%, ↓ DTM, ↓ DEM em monoterapia e MIDAS Crónica: TR 50%, ↓ DEM, ↓ DEM em monoterapia e HIT-6	
Enx. Episódica*	100mg ↓ DEM . TR 50% . TR 75% . TR 100%	300mg -0.7% ns -1.1% 12.4% 18.9% 6% ns ---	70mg† -1.1 / -1.4 10.2 / 16.7%	140mg -1.9 23.4%	120mg†† -1.9 / -2.0 24.6 / 23.3% 19.5 / 15.7% 9.4 / 5.8%	240mg†† -1.8 / -1.9 22.3 / 20.5% 19.2 / 16.5% 8.4 / 8.1%	225mg 4S -1.5 19.8%	675mg 12S -1.2 16.5% --- ---
Enx. Crónica*	100mg ↓ dias enx. . TR 50% . TR 75% . TR 100%	300 mg -2.1 18.3% 22.1% 11.7% 18.1% 10%	Sem dados de fase III disponíveis		Sem dados de fase III disponíveis		225mg 4S -2.1 23.0%	675mg 12S -1.8 20.0% --- ---
Objetivos Secundários	% crises D+1 Enx. Crónica		70mg† DTM -0.6 / -0.9 ↓PI -1.3/-2.2 ↓EA -1.4/-1.9	140mg DTM -1.4 ↓PI -2.6 ↓EA -2.4	120mg†† DTM -1.8 / -1.8 MSQ 7.7 / 8.8 PGI-S -0.3 / -0.3 MIDAS -6.3/-9.2	240mg†† -1.86/ -1.7 7.4 / 7.3 -0.3 / -0.3 -5.2 / -8.2	225mg 4S† DTM -1.4 DEM -2.4 DEMm -1.3 / -2.2 MIDAS -7.0 HIT-6 -2.4	675mg 12S -1.3 -2.3 -1.1/ -1.9 -5.4 -1.9
Efeitos Adversos*								
. TOTAL	-1%	5%	- 6.6% / -5.7%	- 7.5%	5.1 / 2.7%	7.3% / 9.2%	4.2 / 7%	4.3 / 6%
. EA graves	0	0	-0.6 / 0.3 %	-0.3 %	0.04/ 1.1 %	0/ 2.0%	-1.4 / -1%	-1.4 / -1%
. Descontinuação por EA	0	1.3%	1.5/ -0.3 %	-0.3%	SI / 0,5%	SI / 2,3%	0 / 0	0 / -1%
. EA mais frequentes (os 3 mais frequentes nos braços ativos)	Nasofaringite Inf. Resp. Sup. Náusea, Fadiga	Nasofaringite Inf. Resp. Sup. Tonturas, Inf. Urinária, Náusea	Inf. Resp. Sup. Dor local inj. Nasofaringite	Nasofaringite, Inf. Resp. Sup. Sinusite, obstipação	‡Reação e prurido local injeção Dor e eritema nasofarin-gite e sinusite	‡Reação / prurido local injeção,prurido Dor eritema no local injeção, inf. urinária sinusite, inf. Resp. sup. nasofaringite,	‡dor, edema e eritema local inj. Inf. Resp. Sup, nasofaringite, Inf. urinária	‡dor, edema e eritema local inj. Inf. Resp. Sup, nasofaringite, Inf. urinária
Efeitos Adversos em todos os expostos:	Sem informação de fase III		Sem ef. adv. superiores a placebo		+ Reações locais que placebo		+ Reações locais que placebo	
. Superiores a Placebo			1 evento fatal (EAM)		0 eventos fatais		2 eventos fatais (Suicídio, DPOC)	
. Eventos Fatais			2 eventos cardiovasculares		1 tentativa suicídio		1 tentativa suicídio, †PFH	
. Preocupações			ACN presentes em cerca 6 a 13% (fase II)		Indução de ACN (5 a 9%) > placebo (fase III)		ACN presentes em cerca 1% (fase II)	
. AC neutralizantes (ACN)	ACN presentes em cerca 14% (fase II)							

LEGENDA:

* Os dados de eficácia e efeitos adversos apresentados são a diferença para placebo; os efeitos adversos descritos representam os 3 mais frequentes ocorridos no braço do fármaco, com cada dose

Dados de resumos apresentados na AAN 2018

DEM – Dias de Enxaqueca por mês; DCM – Dias de Cefaleias por mês; DTM – Dias de triptano/ tratamento específico enxaqueca por mês; TR 50% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 50% ou mais nos dias de enxaqueca; TR 75% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 75% ou mais nos dias de enxaqueca; TR 100% - Percentagem de indivíduos que obtiveram uma redução de 100% nos dias de enxaqueca; MPFID-PI – Incapacidade Física (Physical Impairment) do Migraine Physical Function Impact Diary; MPFID-EA – Atividades de Vida Diária (Everyday Activities) do Migraine Physical Function Impact Diary; MSQ - Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; PGI-S - Patient Global Impression of Severity; MIDAS - Migraine Disability Assessment Scores; SI – Sem Informação; PFH – Provas função hepática.

† Dados da dose de 70mg ARISE/STRIVE respetivamente

†† Dados de cada dose de 120mg e 240 mg do EVOLVE I / EVOLVE II respetivamente

††† Dados de cada dose do estudo na Enxaqueca Episódica / Enxaqueca crónica respetivamente

‡ Diferença significativa versus placebo

ta ao longo do tempo e a possibilidade de recorrência após suspensão do fármaco, mas sobretudo para estudar a biologia desta resposta; a pré-identificação dos doentes com alta probabilidade de resposta pode ajudar na seleção dos doentes a tratar com estes fármacos.

Outro aspeto importante que se salientou em todos os estudos de fase III foi a rapidez de início de ação, sendo o fármaco mais rápido o Epinezumab, de administração endovenosa^(62,63) no qual a resposta pode ser prevista às 2 semanas de terapêutica, em contraste com os restantes que demoram cerca de 4 semanas a distinguir-se do placebo^(70,71,80,81,90,91).

Neste aspeto há superioridade em relação às alternativas, dado que os fármacos orais requerem titulação, que geralmente demora 2 a 4 semanas, sendo que a resposta inicial se verifica também a partir das 4 semanas, sendo mais expressiva após 6 meses⁽⁹⁶⁾. Em relação à toxina botulínica é claramente superior, dado que a diferença pode surgir apenas após as 12 semanas de terapêutica⁽⁹⁷⁾.

O custo do tratamento será, à partida, a principal e grande desvantagem destas terapêuticas e nos contextos em que se coloque a comparticipação estatal dos mesmos, este custo terá que ser cuidadosamente avaliado e balanceado com a magnitude do efeito.

Uma outra potencial desvantagem será a via de administração, dado que necessita de administração parentérica, o que pode ser de difícil adaptação para alguns doentes. As formulações subcutâneas provavelmente disponibilizarão um auto-injetor (como é exemplo o do Erunumab) permitindo a administração no domicílio. A formulação endovenosa, a ser comercializada, representa um desafio maior em termos de administração. No entanto, considerando o longo tempo entre administrações (4/4 ou 12/12 semanas) até será previsível que o problema da má adesão à terapêutica profilática na enxaqueca possa ser minorado com estes fármacos.

Algumas dúvidas ainda persistem sobre a eficácia deste grupo, em particular faltam dados de utilização de longo prazo, da existência de recaídas após a sua suspensão, da utilidade nos grupos de doentes mais refratários (que não responderam a 2 preventivos prévios) e que foram excluídos destes ensaios, da sua utilização em complementaridade com outros preventivos e ainda na cefaleia por utilização excessiva de medicação. Em conclusão, os dados disponíveis corroboram o papel do CGRP na fisiopatologia da enxaqueca e são promissores

quanto à utilidade clínica desta nova classe.

Em relação à segurança, tal como expectável, esta classe não apresentou nenhum problema relevante de toxicidade hepática – que é uma preocupação com os fármacos alternativos que atuam no CGRP. Apenas se verificou aumento das provas de função hepática num dos estudos, sendo ligeiras e sem significado clínico^(80,81).

Dado que uma das funções do GCRP é a vasodilatação, uma das preocupações na utilização destes fármacos é o risco de provocar ou agravar a patologia cardiovascular e/ou de provocar ou diminuir a eficácia do controle farmacológico da hipertensão arterial⁽²⁵⁾. Não foram identificados riscos em nenhum dos ensaios efetuados, tendo todos incluído monitorização clínica, laboratorial e de ECG^(62,63,70,71,80,81,90,91). De referir que a população avaliada nos ensaios clínicos (doentes relativamente jovens e sem comorbilidade importante) não é a população que apresenta maior risco cardiovascular⁽²⁵⁾. Há a assinalar, no entanto, dois eventos cardiovasculares graves em que um resultou mesmo na morte do participante, ambos ocorridos no mesmo estudo de Erunumab 70mg na utilização continuada após 12 semanas⁽⁹⁸⁾. Embora pareçam casos pontuais e não tenham sido associados ao fármaco experimental, a verdade é que de todos os indivíduos já expostos em termos de ensaio apenas temos informação sobre 235 que se mantiveram num estudo aberto de extensão durante cerca de 3 anos. Não está pois completamente esclarecido⁽²⁵⁾ apesar dos dados animadores já publicados, se o bloqueio a longo prazo de um potente vasodilatador como o CGRP não terá consequências negativas em situações agudas, como em eventos cardiovasculares agudos (crises de HTA, acidentes vasculares cerebrais, enfartes do miocárdio e outras situações de isquemia aguda)⁽⁵²⁾. Os dados dos restantes estudos de extensão em curso e os dados pós-comercialização vão ajudar a perceber se existe, de facto, algum risco cardiovascular acrescido.

O CGRP tem, adicionalmente, funções não relacionáveis com o sistema nervoso e vascular, sobretudo a nível das glândulas suprarrenais, rins, pâncreas, intestino e osso⁽⁹⁹⁾, sendo que os efeitos da inibição crónica do CGRP nestes sistemas é desconhecido. Sobretudo o bloqueio do β CGRP pode ter implicações gastrointestinais relevantes, já que em estudos animais foi documentada lesão da mucosa gastro-intestinal com a utilização de antagonistas do CGRP⁽¹⁰⁰⁾ assim como alterações da motilidade do tubo digestivo⁽¹⁰¹⁾, o que potencialmente

pode induzir problemas de obstipação e/ou diarreia.

Uma outra preocupação de segurança relaciona-se com a possibilidade de penetração destas substâncias através da barreira hemato-encefálica. Por princípio, dado o seu elevado peso molecular (~150.000 Da) existe uma probabilidade muito pequena (da ordem de 1:1000) de penetração através da barreira⁽¹⁰²⁾, pelo que o teórico bloqueio do CGRP central será muito pequeno e não será expectável existir algum efeito com relevância clínica. Daqui se presume que a sua ação seja no gânglio ou ramos terminais do trigémio ou na dura mater⁽¹⁰³⁾. No entanto, desconhece-se o risco do bloqueio do CGRP central se existirem patologias que cursem com a disrupção da barreira, em particular a hemorragia sub-aracnoideia.

Nos ensaios não foi verificado nenhum efeito secundário particular associado com o mecanismo de ação e, em particular, não houve problemas graves relacionados com a potencial imunogenicidade. A ocorrência de anticorpos anti-fármaco foi baixa (1 a 15%), não associada a eventos clínicos ou laboratoriais^(60,74,75,79). A salientar que dois dos fármacos estudados (Galcanezumab e Fremanezumab) apresentaram reações locais à picada acima do placebo, com uma percentagem total que varia entre os 3 e 30%^(74,75,80,81). Apesar disso, o perfil de tolerabilidade parece superior às alternativas de prevenção oral disponíveis⁽²¹⁾.

A utilização destes fármacos no contexto de outras cefaleias primárias nas quais o CGRP está envolvido na sua fisiopatologia como a cefaleia em salvas foi também objeto de ensaios clínicos - o Fremanezumab tem 2 estudos em curso de fase III na Cefaleia em Salvas episódica (NCT02945046) que se encontra a decorrer e na crónica (NCT02964338), que foi terminado em Junho 2018 por falta de eficácia^(104,105). O Galcanezumab tem também 2 estudos de fase III na cefaleia em salvas episódica (NCT02397473) que está completo mas não apresentou resultados e outro na crónica (NCT02438826) que ainda se encontra a decorrer^(106,107).

Conclusão

Os anticorpos monoclonais anti-CGRP ou recetor do CGRP parecem alternativas válidas para a terapêutica profilática da enxaqueca, demonstrando eficácia equivalente à das terapêuticas orais disponíveis, mas com um perfil de tolerabilidade e uma potencial taxa de adesão claramente vantajosos. Serão particularmente úteis nos

doentes que não toleram outros fármacos (percentagem apesar de tudo significativa na prática clínica) ou que apresentam contra-indicações para a utilização dos preventivos orais.

O seu mecanismo de ação, inovador, é específico para a fisiopatologia da enxaqueca e ainda inexplorado na prática clínica, sendo potencialmente muito promissor pelo menos num subgrupo de doentes que parecem ser super-respondedores o que poderá permitir que se inicie o caminho da terapêutica personalizada nas cefaleias.

Apesar do seu elevado preço em relação às alternativas existentes, os anticorpos monoclonais poderão vir a constituir o início da uma necessária e tão esperada revolução na terapêutica da enxaqueca e contribuir não só para diminuir o impacto desta patologia como também validar a neurobiologia subjacente a esta entidade, que por tempo demais foi minorada e desvalorizada.

Contribuições dos Autores e Conflito de Interesses

Raquel Gil Gouveia foi responsável pela conceção e redação do artigo bem como pela aprovação da versão final, Elsa Parreira foi responsável pela revisão crítica do seu conteúdo e aprovação da versão final.

Este artigo foi elaborado por iniciativa dos autores, não tendo sido solicitado por nenhuma entidade nem financiado de forma alguma.

Raquel Gil Gouveia é consultora da Novartis e Allergan; nos últimos 3 anos recebeu honorários por palestras e apoios para congressos da Sanofi, Boehringer Ingelheim, Allergan, Novartis e Daiichi Sankyo Portugal.

Elsa Parreira é consultora da Novartis, Allergan e Linde; nos últimos 3 anos recebeu honorários por palestras e apoios para congressos da VitalAire, Bial, Allergan, Novartis e Angelini. ■

Referências Bibliográficas

1. Collaborators GDallaP. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
2. Group GNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):877-97.
3. World Health Organization. World Health Organization. Headache disorders. Fact sheet no. 277 2012 [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/print.html].
4. Dahlöf CG, Dimenäs E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia*. 1995;15(1):31-6.
5. Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, Corchs F, Bernik MA, Zukerman E, et al. Cephalalgiaophobia: a possible specific

- phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007;8(1):56-9.
6. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):703-11.
 7. Hawkins K, Wang S, Rupnow MF. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med*. 2007;49(4):368-74.
 8. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. *Headache*. 2008;48(4):553-63.
 9. DiLuca M, Olesen J. The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron*. 2014;82(6):1205-8.
 10. Smith TR, Nicholson RA, Banks JW. Migraine education improves quality of life in a primary care setting. *Headache*. 2010;50(4):600-12.
 11. Jellestad PL, Carlsen LN, Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Lainez M, et al. Economic benefits of treating medication-overuse headache - results from the multicenter COMOESTAS project. *Cephalalgia*. 2018;333102418786265.
 12. Kelman L, Von Seggern RL. Using patient-centered endpoints to determine the cost-effectiveness of triptans for acute migraine therapy. *Am J Ther*. 2006;13(5):411-7.
 13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
 14. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.
 15. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Almas M, Parsons B. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. *Cephalalgia*. 2008;28(1):35-40.
 16. Pereira Monteiro J, Fontes Ribeiro C, Luzeiro I, Machado M, Esperança P. *Recomendações Terapêuticas para Cefaleias*. Sinapse. 2009;9 (sup 1):23-4.
 17. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
 18. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
 19. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478-88.
 20. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
 21. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
 22. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol*. 2011;11:94.
 23. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533-52.
 24. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47.
 25. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-50.
 26. Hou M, Kanje M, Longmore J, Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res*. 2001;909(1-2):112-20.
 27. Eftekhari S, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci*. 2011;12:112.
 28. van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21(5):649-78.
 29. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017;57 Suppl 2:47-55.
 30. Storer RJ, Goadsby PJ. Microiontophoretic application of serotonin (5HT)1B/1D agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat. *Brain*. 1997;120 (Pt 12):2171-7.
 31. Pozo-Rosich P, Storer RJ, Charbit AR, Goadsby PJ. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015;35(14):1298-307.
 32. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e36.
 33. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):779-88.
 34. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33(1):48-56.
 35. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
 36. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Cambor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191-6.
 37. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54-61.
 38. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
 39. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1104-10.
 40. Recober A, Russo AF. Olcegepant, a non-peptide CGRP1 antagonist for migraine treatment. *IDrugs*. 2007;10(8):566-74.
 41. Cui XP, Ye JX, Lin H, Mu JS, Lin M. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepant in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain Pract*. 2015;15(2):124-31.
 42. A Phase 2 dose-finding study of MK-1602 in the treatment of acute migraine (MK-1602-006) NCT01613248: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01613248> [
 43. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Single Attack Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020?term=ubrogepant&rank=2> [
 44. A Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled single attack study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of oral ubrogepant in the acute treatment of migraine (ACHIEVE II) NCT02867709: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709?term=ubrogepant&rank=1> [
 45. Phase 3: double-blind, randomised, placebo-controlled, safety and efficacy trial of BHV-3000 (rimegepant) for the acute treatment of migraine (Study 301) NCT03235479: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03235479?term=rimegepant>

- egepant&draw=1&rank=5 [
46. Phase 3: double-blind, randomised, placebo-controlled, safety and efficacy trial of BHV-3000 (rimegepant) for the acute treatment of migraine (Study 302) NCT03237845: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03237845?term=rimegepant&rank=1> [
 47. A Phase 3 multicenter, randomized, open-label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of oral ubrogepant in the acute treatment of migraine with or without aura NCT02873221: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873221?term=ubrogepant&rank=3> [
 48. A multicentre, open label long-term safety study of BHV3000 in the acute treatment of migraine NCT03266588: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03266588?term=rimegepant&rank=3> [
 49. A phase 2b/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of multiple dosing regimens of oral AGN-241689 in episodic migraine prevention NCT02848326: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02848326?term=AGN-241689&rank=1> [
 50. Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohórquez S, Fan H, Zeng Z, Purcell M, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;347(2):478-86.
 51. Franco-Cereceda A, Liska J. Potential of calcitonin gene-related peptide in coronary heart disease. *Pharmacology.* 2000;60(1):1-8.
 52. Uren NG, Seydoux C, Davies GJ. Effect of intravenous calcitonin gene related peptide on ischaemia threshold and coronary stenosis severity in humans. *Cardiovasc Res.* 1993;27(8):1477-81.
 53. Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S, Kimblad PO, Kane SA, Lynch J, et al. Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(3):746-52.
 54. Petersen KA, Birk S, Lassen LH, Kruuse C, Jonassen O, Lesko L, et al. The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 2005;25(2):139-47.
 55. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R, Cipollone F, Martelletti P. Calcitonin gene-related peptide receptor as a novel target for the management of people with episodic migraine: current evidence and safety profile of erenumab. *J Pain Res.* 2017;10:2751-60.
 56. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain.* 2005;115(1-2):1-4.
 57. Liu JK. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113-6.
 58. Raffaelli B, Reuter U. The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics.* 2018;15(2):324-35.
 59. Karasek C, Ojala E, Allison D, Latham J. Characterization of the intrinsic binding features of three anti CGRP therapeutic antibodies effective in preventing migraine: A comparative preclinical case study of ALD403, LY2951742, TEV48125. 58th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society San Diego, CA; 2016.
 60. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100-7.
 61. Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, al. e. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP antibody in the prevention of chronic migraine. *Neurology.* 2017;88:S52.003.
 62. Saper JL, RB., Kudrow D, al e. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab in Frequent Episodic Migraine Prevention: Primary Results of the PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) Trial; International Headache Congress2017.
 63. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eptinezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Results of the PROMISE-2 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) Trial. [Internet]. 2018.
 64. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02985398?term=eptinezumab&rank=1&view=record> [Internet].
 65. participants. ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104765> [
 66. participants. ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576951> [
 67. participants. ILAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01337596> [
 68. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):885-92.
 69. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):187-93.
 70. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442-54.
 71. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018.
 72. of ELAAsoLih, (REGAIN). cm. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261> [
 73. migraine ELAAsoLih. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614287>. [
 74. Detke H. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. 59th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, Boston, USA, 8-11 June 2017; Boston2017.
 75. Zhang Q. A phase 3, long-term, open-label safety study of self-administered galcanezumab injections in patients with migraine. IHC 2017: 18th Congress of the International Headache Society, 7-10 September 2017; Vancouver, Canada2017.
 76. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: Results of the Phase 1 program. *Cephalalgia.* 2014;34(7):483-92.
 77. Walter S, Bigal ME. TEV-48125: a review of a monoclonal CGRP antibody in development for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(3):6.
 78. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1081-90.
 79. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1091-100.
 80. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby

- PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
81. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
 82. A multicentre, randomised, double-blind, parallel-group study evaluating the long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous administration of TEV-48125 for the preventive treatment of migraine: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103>; [
 83. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, et al. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;356(1):223-31.
 84. de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, Yan L, Smith B, Chen JS, et al. Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, and Multiple-dose Studies of Erenumab in Healthy Subjects and Patients With Migraine. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):815-25.
 85. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382-90.
 86. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017;89(12):1237-43.
 87. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
 88. A Phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 in migraine prevention. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630459> [
 89. Depre C, Antalík L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Erenumab on Exercise Time During a Treadmill Test in Patients With Stable Angina. *Headache*. 2018;58(5):715-23.
 90. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
 91. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
 92. NOVARTIS P. A study evaluating the effectiveness of AMG 334 injection in preventing migraines in adults having failed other therapies (LIBERTY) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03096834?term=erenumab&draw=2&rank=2> [
 93. Novartis P. Study of efficacy and safety of AMG 334 in adult episodic migraine patients (EMPOwER) <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03333109?term=erenumab&rank=1> [
 94. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):42.
 95. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-61.
 96. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, Group M-S. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
 97. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
 98. Ashina M, Goadsby P, Reuter U. Long-term safety and tolerability of erenumab: three-plus year results from an ongoing open-label extension study in episodic migraine. Presented at: 2018 American Headache Society Annual Scientific Meeting 2018; Abstract 431139.
 99. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099-142.
 100. Reinshagen M, Flämig G, Ernst S, Geerling I, Wong H, Walsh JH, et al. Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286(2):657-61.
 101. Bartho L, Koczan G, Maggi CA. Studies on the mechanism of the contractile action of rat calcitonin gene-related peptide and of capsaicin on the guinea-pig ileum: effect of hCGRP (8-37) and CGRP tachyphylaxis. *Neuropeptides*. 1993;25(6):325-9.
 102. Felgenhauer K. Protein size and cerebrospinal fluid composition. *Klin Wochenschr*. 1974;52(24):1158-64.
 103. Eftekhari S, Salvatore CA, Johansson S, Chen TB, Zeng Z, Edvinsson L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PAC-AP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2015;1600:93-109.
 104. (CCH) ASCtEaSoT-FftPoCCH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964338> [
 105. A study to evaluate the efficacy and safety of TEV-48125 for the prevention of episodic cluster headache <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945046> [
 106. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients With Episodic Cluster Headache <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397473?cond=Cluster+Headache&draw=3&rank=28> [
 107. A Study of LY2951742 in Participants With Chronic Cluster Headache <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02438826?cond=Cluster+Headache&draw=3&rank=29> [

ARTIGO DE REVISÃO

Enxaqueca crónica, refratária e cefaleias por uso excessivo de medicamentos: Revisão clínica e terapêutica***Chronic, refractory migraine and medication overuse headache: clinical and therapeutic review***Isabel Pavão Martins¹, Lúvia Sousa², J M Pereira Monteiro³

1-Consulta de Cefaleias, Hospital de Santa Maria, CHLN e Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa;

2-Consulta de Cefaleias, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

3-Instituto de Biologia Molecular e Celular/Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/Universidade do Porto.

Informações sobre o artigo:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 18, Número 1, Novembro de 2018. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 © 2018 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Cefaleias
 Enxaqueca
 Enxaqueca crónica
 Enxaqueca refratária
 Cefaleias crónicas
 Cefaleias por uso excessivo de medicamentos

Key-words:

Headaches
 Migraine
 Chronic migraine
 Refractory migraine
 Chronic headaches
 Medication overuse headaches

Abreviaturas:

CGRP – Calcitonin gene related peptide
ECR – Enxaqueca crónica refratária
EHF – European Headache Federation
ICHD-3 – International Classification of Headache Disorders – 3rd edition
MOH – Medication Overuse Headache – Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
VIP – Vasoactive Intestinal Peptide

Correspondência com o autor:

José M. Pereira Monteiro
 Instituto de Biologia Molecular e Celular/Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/Universidade do Porto
 Rua Alfredo Allen, 208
 4200135 Porto, Portugal
jmpereiramonteiro@gmail.com

Resumo

As cefaleias com um padrão diário ou quase diário e contínuo (crónico), representam uma grande percentagem dos doentes observados em consulta de Cefaleias e de Neurologia, e constituem um grande desafio clínico e terapêutico. Entre estas cefaleias encontram-se a enxaqueca crónica, a cefaleia tipo tensão crónica, a cefaleia por uso excessivo de medicamentos e as complexas associações que se podem verificar entre elas, assim como outras entidades menos frequentes como as cefaleias trigémico-autónomas crónicas. Algumas destas cefaleias podem deixar de responder às terapêuticas apropriadas tornando-se refratárias. Sabe-se que este grupo de cefaleias tem um elevado impacto individual, social e económico, encontrando-se entre as doenças com maior número de anos vividos com incapacidade. Neste artigo é feita uma revisão das entidades mais frequentes. São apresentados os critérios de diagnóstico, os mecanismos patogénicos e a terapêutica, nomeadamente as intervenções emergentes farmacológicas e não farmacológicas.

Abstract

Chronic headaches with a daily or almost daily and continuous frequency represent a significant percentage of patients observed in Headache and Neurology outpatient clinics and constitute clinical and therapeutic challenges. Some of these disorders do not respond to the recommended treatments and become refractory to acute and prophylactic medications, requiring alternative interventions. That group of headaches includes a variety of clinical entities such as chronic migraine, chronic tension type headache, medication overuse headache, complex associations among them as well as some more rare disorders like the chronic forms of trigemino-autonomic cephalalgias. These disorders have a high personal and social impact and represent a large economic burden for the society in health-related costs. They are ranked among the disorders with more years lived with disability.

In this article we present a revision of the most frequent of these entities. We review their diagnostic criteria, present an update on their pathogenic mechanism and discuss their treatment and the emerging treatments that might change their therapeutic approach.

Introdução

As dores de cabeça são queixas muito frequentes na população particularmente a cefaleia de tipo tensão e a enxaqueca, entidades que, segundo o estudo *Global Burden of Disease*⁽¹⁾, se encontram entre as três patologias mais prevalentes na população adulta, logo após a cárie dentária.

A maioria dos doentes com este tipo de cefaleias sofre de formas episódicas da doença, em que os períodos de crise alternam com fases mais longas durante as quais estão inteiramente assintomáticos. Todavia, existe um subgrupo de doentes com formas mais prolongadas e crónicas, em que as crises se sucedem e são difíceis de controlar, acabando por condicionar a sua vida pessoal e causar impacto social e económico.

As cefaleias que iremos abordar neste artigo encontram-se neste último grupo. Caracterizam-se, em primeiro lugar, por uma frequência elevada de crises, que ocorrem quinze dias ou mais por mês, de tal modo que a pessoa se encontra em sofrimento na maior parte do tempo. Este padrão de cefaleia, diária ou quase diária, afeta cerca de 2 a 3,7% da população, de acordo com grandes estudos epidemiológicos⁽²⁻⁵⁾, sendo maior (5,2%) na população portuguesa⁽⁶⁾ e corresponde maioritariamente a doentes com enxaqueca crónica ou cefaleias por abuso medicamentoso. Cerca de 0,5% têm uma cefaleia de intensidade grave (limitando a atividade diária). Uma percentagem menor de casos sofre de cefaleia de tensão crónica, seguindo-se depois outras cefaleias mais raras, como, as trigémico-autonómicas (cefaleia em salvas crónica, hemicrania contínua, hemicrania paroxística crónica), entre outras.

As cefaleias que iremos rever caracterizam-se, em segundo lugar, pelo seu impacto na funcionalidade e na qualidade de vida dos doentes.

Alguns desses doentes preenchem ainda critérios de cefaleia refratária, conceito que significa uma ausência de resposta a mais de uma classe terapêutica recomendadas para o tratamento da cefaleia em questão⁽⁷⁾.

Nos últimos anos houve um investimento marcado na investigação destas síndromes e uma procura de novos alvos e soluções terapêuticas, que resultaram no desenvolvimento de intervenções inovadoras. Neste artigo faremos uma revisão dos conhecimentos mais recentes sobre estas entidades, nomeadamente sobre os seus critérios de diagnóstico, a sua patogenia e as suas atuais abordagens terapêuticas.

I. Enxaqueca crónica

I.1. Aspetos históricos, definição e critérios de diagnóstico

A enxaqueca crónica é um subtipo de enxaqueca caracterizado pela ocorrência de crises durante mais de quinze dias por mês, durante um período pelo menos de três meses⁽⁸⁾.

A maioria dos doentes com enxaqueca crónica começa por ter uma enxaqueca episódica em que as crises, com uma duração até às 72 horas, alternam com intervalos sem dor. Todavia, ao longo dos anos as crises tornam-se progressivamente mais frequentes e mais longas, com um desaparecimento das fases de acalmia e a dor passa a estar quase continuamente presente. Simultaneamente as crises perdem os traços distintivos da enxaqueca e tornam-se mais incaracterísticas, o que pode dificultar o seu diagnóstico e confundi-la com a cefaleia de tipo tensão. Os doentes passam a referir uma dor persistente, intensa e incapacitante, em que só pontualmente surgem os sintomas típicos da enxaqueca como as náuseas, os vómitos, a intolerância à luz, ao ruído, ao esforço ou ao movimento. A mudança que se opera nas características da cefaleia fez com que esta entidade fosse inicialmente designada por “Enxaqueca transformada” (9). Só mais tarde foi reconhecido e aceite o conceito de enxaqueca crónica⁽¹⁰⁾. A alteração do fenótipo das crises está bem destacada na Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD-3)⁽⁸⁾ ao permitir que a cefaleia não tenha sempre as características da enxaqueca.

Assim, de acordo com a mais recente Classificação internacional das Cefaleias de 2018 (ICHD-3)⁽⁸⁾, a enxaqueca crónica é diagnosticada quando preenche os critérios enunciados na Tabela I.

Tabela I. Critérios de Diagnóstico de Enxaqueca Crónica (ICHD-3)

<p>A. Cefaleia (idêntica à cefaleia de tipo tensão e/ou à da enxaqueca¹) em ≥ 15 dias por mês, durante > 3 meses e preenchendo os critérios B e C</p>
<p>B. Ocorrendo em um doente que tenha tido, pelo menos cinco episódios, preenchendo os critérios B-D de 1.1 <i>Enxaqueca sem aura</i> e/ou critérios B e C de 1.2 <i>Enxaqueca com aura</i></p>
<p>C. Em ≥ 8 dias por mês durante > 3 meses, cumprindo algum dos seguintes²:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. critérios C e D de 1.1 <i>Enxaqueca sem aura</i> 2. critérios B e C de 1.2 <i>Enxaqueca com aura</i> 3. convicção do doente de que é enxaqueca no início e aliviada por um triptano ou ergotamínico
<p>D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.</p>

1.2. Prevalência, aspetos demográficos e fatores de risco para a enxaqueca crónica

A enxaqueca crónica afeta 1 a 2,4% da população adulta^(4,5,11) e cerca de 8% das pessoas com enxaqueca⁽¹¹⁾. Tal como já foi mencionado resulta, em regra, da transformação de uma enxaqueca episódica, evolução que se estima ocorrer anualmente em 3% dos doentes com enxaqueca⁽¹²⁾.

A enxaqueca crónica afeta maioritariamente as mulheres, na quarta ou quinta década da vida, com uma longa história de enxaqueca. Em comparação com as formas episódicas, os casos crónicos provêm de níveis socioeconómicos e educacionais mais baixos, têm menor probabilidade de ter um emprego em tempo completo e sofrem duas vezes mais de depressão, ansiedade e dor crónica. Apresentam também mais fatores de risco vascular (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade assim como patologia respiratória (asma, bronquite DPOC)⁽¹³⁾.

Em estudos de grupos populacionais foi possível identificar os fatores associados à cronificação da enxaqueca. Os de maior peso são a frequência elevada das crises e o consumo excessivo de analgésicos, triptanos ou outros fármacos usados na terapêutica sintomática^(11,14,15). As queixas de ansiedade e depressão, as perturbações do sono, a obesidade e o sedentarismo, associam-se também a um risco mais elevado de evolução para enxaqueca crónica⁽¹⁶⁾. Este conhecimento é fundamental pois permite procurar e tratar precocemente os fatores modificáveis, de forma a evitar a cronificação da enxaqueca (Tabela 2). É de notar que a cronificação pode ser reversível, e 25% dos doentes revertem para o padrão episódico em dois anos.

Tabela 2. Fatores de risco para a cronificação da enxaqueca

Modificáveis	Não modificáveis
Abuso medicamentoso	Idade
Frequência das crises	Género
Depressão	Baixo nível educacional
Obesidade	Baixo nível socioeconómico
Sedentarismo	História de traumatismo craniano prévio
Roncopatia	
Outras síndromes dolorosas	

1.3. Mecanismos de cronificação da enxaqueca

Em termos conceptuais a enxaqueca crónica tem sido interpretada como uma variante da enxaqueca, em que

existe um limiar muito baixo para a nociceção e para o desencadear das crises⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, mas ainda não se conhecem bem os mecanismos que desencadeiam esta mudança de padrão. Existe evidência de que esta cefaleia se associa a uma alteração do processamento dos estímulos e a um aumento da excitabilidade cortical, mas continua a não ser claro quais destes são mecanismos causais ou apenas consequência da persistência das crises.

Por um lado, sabe-se que a frequência elevada das crises leva à sensibilização do sistema nervoso (periférico e central), tornando-o mais excitável. Os neurónios nociceptivos do sistema trigémino-vascular, quando são sujeitos a uma estimulação repetida começam a sofrer uma potenciação de resposta e ativação espontânea e o doente passa a sentir dor, mesmo em resposta a estímulos não nociceptivos. Esse fenómeno designa-se por alodínia, e observa-se com frequência na enxaqueca crónica. Por outro lado, a ativação sustentada do sistema antinociceptivo, em resposta à dor, pode levar à sua disfunção.

A enxaqueca crónica associa-se ainda a uma elevação persistente dos níveis séricos do *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) e do *peptido intestinal vasoactivo* (VIP), marcadores da activação dos sistemas trigémino-vascular e trigémino-autonómico respetivamente, confirmando a ativação anómala desses dois sistemas pro-nociceptivos^(17,20). É de notar que na enxaqueca episódica essa elevação ocorre essencialmente nas crises e não fora delas.

Finalmente o consumo crónico de analgésicos, ou outros fármacos usados para aliviar a dor, leva ao desenvolvimento de tolerância e dependência aos mesmos, com perda de resposta e necessidade de aumentar as doses, o que torna a cefaleia progressivamente mais refratária às intervenções terapêuticas agudas, sendo mais difícil interromper a crise.

Têm sido encontradas várias alterações cerebrais, estruturais e funcionais, na enxaqueca crónica, nomeadamente lesões vasculares da substância branca subcortical, enfartes do cerebelo, reduções do volume cortical das regiões envolvidas no processamento da dor (matriz de dor) e depósitos de ferro na substância cinzenta periaquedutal, assim como alterações do padrão de ativação em resposta à dor⁽²¹⁾. Embora ainda não tenha sido possível integrar todos estes achados numa teoria coerente, eles demonstram que a enxaqueca crónica tem efeitos permanentes no sistema nervoso nomeadamente no processamento da dor, fator que pode ser um mecanismo que leva ao perpetuar da crise.

1.4. Impacto social e económico

A enxaqueca crónica é uma das cefaleias com maior impacto, tanto a nível individual como a nível social e económico⁽²²⁻²³⁾. Os doentes com enxaqueca crónica reportam sistematicamente má qualidade de vida, apresentam pontuações elevadas em escalas de incapacidade, de depressão e altas taxas de presentismo e de absentismo laboral (com uma redução da produtividade superior a 50%), assim como dificuldades em cumprir as suas obrigações domésticas, familiares e sociais. As comorbilidades médicas e psiquiátricas acrescem ao impacto da dor de cabeça.

O impacto social e económico desta doença foi demonstrado em várias regiões do globo, nomeadamente em diferentes países da Europa, na América do Norte, na América do Sul, na Ásia e no Pacífico⁽²²⁻²³⁾. Esses estudos confirmaram os elevados custos desta doença em consumo de cuidados de saúde (consultas, admissões no serviço de urgência, internamentos, exames complementares de diagnóstico) e em fármacos (custos diretos). Calculando apenas as despesas em cuidados de saúde (que representam cerca de 30% dos custos totais), estes doentes representam um custo individual entre 1500 a 4000 euros anuais⁽²³⁾. Demonstrou-se também o seu efeito negativo sobre a produtividade laboral e sobre as obrigações familiares.

1.5. Terapêutica

A abordagem terapêutica da enxaqueca crónica comporta diferentes medidas. Pretende-se não só reduzir a dor e a frequência das crises, mas também instruir e educar o doente de modo a que este possa controlar e gerir a sua doença.

Nesse sentido é fundamental ensinar o doente a usar adequadamente as terapêuticas agudas, alertá-lo para os riscos do abuso medicamentoso e incitá-lo a instituir hábitos de vida saudáveis. Devem também tratar-se as comorbilidades associadas, nomeadamente a depressão, a ansiedade e as perturbações do sono.

Deve instituir-se, atempadamente, uma terapêutica que reduza a frequência das crises. Existem vários fármacos eficazes na profilaxia da enxaqueca episódica, mas apenas três (topiramato, toxina botulínica e os anticorpos monoclonais anti-CGRP) dispõem de evidência científica no que respeita à sua eficácia na enxaqueca crónica. Outros fármacos estudados demonstraram eficácia em apenas num único ensaio aleatorizado e

controlado (amitriptilina, candesartan, gabapentina, tizanidina e valproato de sódio) ou em pequenos ensaios abertos. Sabe-se que a adesão dos doentes aos fármacos preventivos orais é muito baixa neste tipo de enxaqueca e que apenas 25-29% dos doentes mantêm a terapêutica prescrita ao fim de um ano⁽²⁴⁾, atitude que justificam ou por perda de eficácia ou por efeitos adversos. Este comportamento associado à limitada oferta terapêutica, explica a ausência de benefício em muitos doentes.

a) Em ensaios aleatorizados e controlados com placebo⁽²⁵⁻²⁶⁾, o **topiramato**, administrado por via oral, numa dose diária inicial de 25 mg, sendo progressivamente titulado (aumentos de 25mg semanais) até aos 100 mg (ou a dose máxima tolerada) foi eficaz tanto na redução do número mensal de dias com cefaleia (topiramato – 6.4 vs placebo – 4.7, $P = .010$) e com enxaqueca (topiramato – 5.6 vs placebo – 4.1, $P = .032$), relativo aos valores basais, assim como na redução dos sintomas associados (fotofobia, náusea, etc.) e na melhoria da qualidade de vida, incluindo em doentes com abuso medicamentoso⁽²⁷⁾. Contudo este fármaco apresenta alguns efeitos adversos, sobretudo ao nível da cognição e do humor, fadiga, parestesias e náuseas, que limitam o seu benefício. Pode causar glaucoma agudo e em doses elevadas pode interferir com os contraceptivos orais.

b) A toxina botulínica tipo A demonstrou eficácia e segurança em grandes ensaios de fase 3⁽²⁸⁻³⁰⁾ e também numa meta-análise⁽³¹⁾. A toxina é injetada em mais de 30 pontos do couro cabeludo e região escapular, seguindo o protocolo PREEMPT, em doses de 155 a 195 unidades por sessão. A administração é repetida cada três meses. Acredita-se que o benefício nesta patologia se deve à inibição da libertação de mediadores nociceptivos e inflamatórios nos neurónios sensitivos incluindo o CGRP, sendo geralmente bem tolerada. Os principais efeitos adversos prendem-se com a paralisia dos músculos injetados (provocando ptose, paresia, rigidez e dor dos músculos cervicais) e são reversíveis. A toxina reduz o número de dias de dor (na meta análise que incluiu 5 estudos, com um $n = 1508$, a redução média do número de dias de cefaleia por mês foi superior a placebo em -2.3 dias, 95% CI, -3.66 a -0.94)⁽³¹⁾, melhora medidas reportadas pelo doente (qualidade de vida, impacto) e também as queixas depressivas. Estudos de seguimento, em contexto real, mostraram que o benefício se mantém a longo prazo. A sua eficácia verificou-se nos doentes com enxaqueca crónica quer tivessem ou não abuso

medicamentoso associado. Neste momento, a toxina botulínica é o único fármaco indicado especificamente para a enxaqueca crónica.

c) Anticorpos monoclonais dirigidos ao CGRP ou ao seu recetor. A identificação do CGRP como um dos principais mediadores da crise de enxaqueca levou ao desenvolvimento de dois tipos de fármacos dirigidos contra esta molécula: os “gepants” (pequenas moléculas anti-CGRP) e os anticorpos monoclonais dirigidos contra o ligando ou contra o recetor do CGRP. Enquanto os “gepants” mostraram hepatotoxicidade nos primeiros ensaios (que aparentemente já não se verifica nos “gepants” mais recentes), os anticorpos monoclonais revelaram ter um perfil de segurança adequado permitindo o desenvolvimento de grandes ensaios de fase 2 e 3⁽³²⁾. Existem atualmente três anticorpos monoclonais contra o ligando (eptinezumab, fremanezumab e galcanezumab) e um dirigido ao recetor do CGRP (erenumab). Os anticorpos são moléculas grandes que não são absorvidas no tubo digestivo nem atravessam a barreira hematoencefálica e com uma semivida de cerca um mês, sendo por isso administrados em regra mensalmente por via parentérica.

Ensaio de fase 2 e 3 demonstraram a eficácia destes anticorpos em doentes com enxaqueca crónica, tanto na redução de dias de dor (redução > 50% do número de dias com cefaleias), como na redução dos dias de tratamento com medicação aguda, como ainda na melhoria da qualidade de vida e na redução do impacto da cefaleia⁽³³⁻³⁸⁾. Análises *pos-hoc*, ainda não publicadas, mostraram que também são eficazes em doentes que não respondem a terapêuticas preventivas prévias e em doentes com abuso medicamentoso⁽³⁹⁾. Têm revelado um bom perfil de segurança e tolerância, com escassos efeitos adversos que são similares ao placebo, e onde se destacam a obstipação, queixas nasofaríngeas, infeção das vias aéreas superiores, ou efeitos relacionados com o local da injeção. O inconveniente da administração parentérica é ultrapassado pela frequência mensal de administração. Contudo, a experiência clínica com estes fármacos ainda é escassa sobretudo na duração do tratamento e ainda faltam dados sobre a sustentabilidade da sua eficácia. Os estudos de vida real (“real world evidence”) esclarecer-nos-ão da possibilidade de se desenvolverem anticorpos neutralizantes e sobre o seu perfil de segurança, que carece de um melhor conhecimento sobre os efeitos cerebrais e cardíacos do uso prolon-

gado destas substâncias que são inibidoras do CGRP que é um potente vasodilatador. Num futuro próximo colocar-se-á a necessidade de procurar indicadores ou preditores da eficácia deste grupo de fármacos, de identificar o perfil do respondedor e de comparar a eficácia e tolerabilidade dos diversos fármacos deste grupo quando estiverem disponíveis.

O erenumab e o galcanezumab já foram aprovados pela FDA e o erenumab pela EMA para o tratamento preventivo da enxaqueca. Contudo, ainda não é possível fazer comparações diretas entre os diferentes anticorpos monoclonais⁽³⁹⁾ devido aos diferentes desenhos dos estudos efetuados.

d) Terapêuticas neuroestimuladoras: Além das intervenções farmacológicas têm também sido ensaiadas terapêuticas neuroestimuladoras na enxaqueca crónica que serão descritas mais adiante a propósito da enxaqueca refratária, e que podem constituir alternativas para determinados grupos de doentes.

2. Enxaqueca refratária

2.1. Definição e critérios de diagnóstico

Alguns doentes com enxaqueca, com ou sem aura podem experimentar ao longo do tempo, um agravamento progressivo, em severidade e frequência das crises e uma diminuição ou perda de resposta aos tratamentos da crise ou preventivos adequados (enxaqueca refratária). Considera-se como refratária^(7,40) qualquer forma de enxaqueca que não responde a 2 de 4 classes de medicamentos preventivos indicados na Tabela 3 nem aos medicamentos da fase aguda (triptanos, dihidroergotamina, anti-inflamatórios não esteroides ou combinações de analgésicos)^(7,40) administrados em doses adequadas. Sendo considerada como crónica refratária quando preenche ambos os critérios. Considera-se como tratamento adequado, o tempo durante o qual uma dose apropriada de medicação é administrada, sendo tipicamente considerado pelo menos dois meses (preferencialmente três) em dose ótima ou dose máxima tolerada, a menos que terminada antes por efeitos secundários. Este conceito requer o controlo de fatores modificadores, também designados por fatores favorecedores da cronicização já referidos. Os critérios de Enxaqueca Crónica Refratária (ECR) encontram-se expressos numa Declaração de Consenso elaborada por um Grupo de Especialistas da European Headache Federation (EHF) com o objetivo de melhorar a identificação destes doentes e

contribuir para a seleção dos casos para a aplicação de terapêuticas inovadoras. (Tabela 3). São ainda requisitos para o diagnóstico de enxaqueca crónica refratária: a) a exclusão de cefaleias secundárias com ressonância magnética crânio-encefálica; b) análises de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro dos valores normais incluindo a pressão do LCR; c) a desintoxicação farmacológica (em ambulatório ou internamento hospitalar) com recurso a fármacos intravenosos ou orais ou em certos casos, apenas com aconselhamento.

Tabela 3. Critérios de Diagnóstico de Enxaqueca Crónica Refratária (EHF)

A. Enxaqueca crónica - sem uso excessivo de medicação
B. Uso de medicação profilática em doses adequadas durante pelo menos 3 meses com cada fármaco
C. Ausência de efeito (ou contraindicações para o uso) de pelo menos 3 fármacos de cada um dos seguintes grupos de medicações preventivas nas doses recomendadas: <ul style="list-style-type: none"> a. Beta-bloqueantes Propranolol até 240 mg/d Metoprolol até 200 mg/d Atenolol até 100 mg/d Bisoprolol até 10 mg/d b. Anticonvulsivantes Valproato de sódio até 1,5 g/d Topiramato até 200 mg/d c. Antidepressivos tricíclicos i. Amitríptilina até 75 mgxd d. Outros Flunarizina até 10mg/d Candesartan até 16 mg/d e. Toxina Botulínica A 155-195 U segundo protocolo PREEMP
D. Tratamento psiquiátrico adequado ou de outras comorbilidades a efetuar por um grupo multidisciplinar, se disponível.

2.2. Impacto económico e social

Esta forma de cefaleia é a mais grave e incapacitante acarretando uma enorme perturbação da qualidade de vida e sérias implicações socioeconómicas, verificando-se que grande parte destes doentes trabalham em tempo parcial e têm salários baixos ou estão desempregados e com subsídio da segurança social. Têm custos acrescidos pelo consumo de grandes quantidades de fármacos, geralmente, analgésicos, maior recurso aos cuidados médicos e aos serviços de urgência representando cerca de 3% do total de visitas^(41,42).

2.3. Terapêutica

Por definição a enxaqueca refratária é resistente aos tratamentos farmacológicos quer agudos, quer preventivos. Neste contexto, restam como alternativas as terapêuticas mais recentes ou emergentes, nomeadamente: a toxina botulínica, os anticorpos monoclonais contra o

CGRP ou seus recetores e os neuroestimuladores. Dado que os primeiros já foram mencionados atrás apresentaremos aqui apenas os dados da neuroestimulação.

A neuroestimulação pretende interferir com os sistemas de dor e a plasticidade sináptica. Podem classificar-se em invasiva e não invasiva (Tabela 4).

Tabela 4. Tipo de Neuroestimuladores

Não invasivos
Estimulação do nervo supraorbitário; Estimulação do nervo vago; Estimulação magnética transcraniana; Estimulação elétrica transcutânea do crânio ou de nervo.
Invasivos
Estimulação cerebral profunda (Hipotalâmica posterior); Estimulação do grande nervo occipital; Estimulação do gânglio esfenopalatino; Estimulação da medula espinal cervical.

Os métodos não invasivos têm custos muito mais baixos e não têm os riscos inerentes à intervenção cirúrgica podendo ainda ser usados como tratamento agudo da crise e como coadjuvantes da terapêutica farmacológica. Alguns dos métodos não invasivos (estimulação percutânea do nervo supraorbitário), são usados também nas formas episódicas de enxaqueca.

Os métodos invasivos requerem intervenção cirúrgica para a colocação de implantes intracranianos ou intraparenquimatosos (estimulação cerebral profunda), com os riscos inerentes, como as infeções ou hemorragias e ainda ao longo do tratamento, o risco de deslocação dos electrodos, a necessidade de renovação da fonte de energia (bateria), a alteração do local da dor em caso de implante unilateral e a perda de eficácia para além do custo dos tratamentos. Devido aos seus riscos os métodos invasivos destinam-se, apenas, ao tratamento de cefaleias primárias refratárias, nomeadamente, as formas crónicas de Cefaleia em Salvas e Enxaqueca, quando praticada em centros de Cuidados Terciários de Cefaleias.

A evidência científica destes métodos, baseada em ensaios clínicos aleatorizados e controlados é limitada pelo que a EHF produziu uma Declaração de Consenso sobre a utilização da Neuromodulação no tratamento das cefaleias crónicas refratárias e elaborou recomendações para futuros estudos sobre estes tratamentos⁽⁴³⁾ (tabela 5). O nível de eficácia desejável será uma redução de 50% nos dias de cefaleias (embora possa ser admissível apenas 30% nas formas crónicas intratáveis).

Tabela 5. Recomendações gerais da European Headache Federation para a utilização de Neuroestimuladores no tratamento das cefaleias.

1. A aplicação de um neuroestimulador só deverá ser considerado apenas quando as terapêuticas farmacológicas e comportamentais falharam e for excluída a cefaleia por uso excessivo de medicação;
2. Que o doente seja considerado crónico segundo os critérios da IHS e tenha sido avaliado num centro terciário de tratamento de cefaleias;
3. Isto implica que o doente seja considerado intratável como definido pelo consenso internacional (acima referido);
4. As técnicas não invasivas devem ser consideradas antes da implantação e as menos invasivas e mais eficazes devem ser sempre a primeira escolha terapêutica.

3. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos

3.1. Introdução

O uso excessivo de fármacos destinados ao tratamento sintomático das crises de cefaleias pode agravar e cronificar a cefaleia de base, levando ao desenvolvimento de um novo tipo de cefaleia, secundária, que se designa por cefaleia por *Medication Overuse Headache (MOH)* traduzida para Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos anteriormente designada por cefaleia por abuso medicamentoso⁽⁷⁾.

Tal como já foi mencionado o consumo excessivo de medicamentos sintomáticos é ainda uma causa importante, e nem sempre reconhecida, de transformação da enxaqueca episódica em enxaqueca crónica. De facto, cerca de metade dos doentes com enxaqueca crónica apresentam também cefaleia por uso excessivo de medicamentos o que, segundo a ICHD-3⁽⁷⁾ implica um duplo diagnóstico de Enxaqueca Crónica e Cefaleia por Uso Excessivo de Medicamentos.

3.2 Aspetos históricos, definição e critérios de diagnóstico

Os primeiros relatos de cefaleias semelhantes às da MOH surgiram com a utilização da ergotamina no tratamento das cefaleias, mas o seu reconhecimento na comunidade científica deve-se à descrição por Horton et al. 1963⁽⁴⁴⁾ de uma série de 52 casos de cefaleias primárias medicadas com ergotamina. Posteriormente vários autores divulgam casuísticas pessoais sobre o assunto. Nos anos 90 com a utilização dos triptanos são relatados casos de MOH com o uso destes fármacos⁽⁴⁵⁾. À medida que se vai reconhecendo o problema constata-se que ele é transversal à utilização continuada de todos os fármacos utilizados para o tratamento das cefaleias pri-

márias incluindo, de forma mais perigosa, os analgésicos narcóticos e os analgésicos combinados com cafeína, barbitúricos e anti-histamínicos, bem como aos analgésicos não narcóticos e os AINE's⁽⁴⁶⁾.

De acordo com a Classificação Internacional de Cefaleias ICHD3⁽⁷⁾ as MOH são descritas como cefaleias, que ocorrem em 15 ou mais dias por mês, num doente com cefaleia primária pré-existente e desenvolvem-se em consequência do uso excessivo e regular de medicação aguda ou sintomática (em 10 ou mais, ou 15 ou mais dias por mês, dependendo da medicação) por mais de 3 meses. Habitualmente, a cefaleia desaparece, após a paragem do uso excessivo do medicamento, mas, não invariavelmente, pelo que este último ponto não é atualmente critério de diagnóstico.

A ICHD3 integra esta cefaleia entre as cefaleias secundárias no capítulo 8 (Cefaleia atribuída a uma substância ou à sua privação) e subdivide-a de acordo com o tipo de substância utilizadas no tratamento sintomático das cefaleias (Tabela 6).

Tabela 6. Subtipos de diagnóstico da cefaleia por uso excessivo de medicamentos (ICHD3)

8.2. Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
8.2.1 Cefaleia por uso excessivo de ergotamina
8.2.2 Cefaleia por uso excessivo de triptano
8.2.3 Cefaleia por uso excessivo de analgésico não opióide
8.2.3.1 Cefaleia por uso excessivo de paracetamol (acetaminofeno)
8.2.3.2 Cefaleia por uso excessivo de outro fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE)
8.2.3.2.1. Cefaleia por uso excessivo de ácido acetilsalicílico
8.2.3.3 Cefaleia por uso excessivo de outro analgésico não opióide
8.2.4 Cefaleia por uso excessivo de opióides
8.2.5 Cefaleia por uso excessivo de associações de analgésicos
8.2.6 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos de classes farmacológicas múltiplas, não havendo excesso do seu uso individual.
8.2.7 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída ao uso excessivo não confirmado de classes farmacológicas múltiplas
8.2.8 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos atribuída a outra medicação.

A classificação estabelece diferenças quanto ao tempo de abuso necessário para a confirmação do diagnóstico. Para os analgésicos narcóticos, ergotamina, tripta-

nos e misturas analgésicas é considerado suficiente a sua utilização continuada ≥ 10 dias por mês. No caso dos analgésicos não narcóticos incluindo o paracetamol, os AINES, e o ácido acetilsalicílico é considerada a necessidade da sua utilização de pelo menos 15 dias por mês. Em qualquer dos casos o doente tem de ter por base uma cefaleia primária prévia ao início do consumo de analgésicos.

Existe uma tendência para o doente ir aumentando a dose e ou a frequência de administração de forma a tentar controlar ou mesmo prevenir as crises de cefaleias, havendo descrições da utilização de doses elevadas sem iatrogenia significativa atribuídas a tolerância farmacológica. Ao longo do tempo também foi reconhecido que a frequência do consumo era mais importante do que a dose⁽⁴⁷⁾.

3.3 Aspetos demográficos e fármaco-clínicos

Os estudos de base populacional registam uma prevalência de MOH de cerca de 1 a 2% da população^(46,47) estimando-se que afete cerca de 63 milhões de pessoas em todo o mundo, com um pico de incidência, de 5%, nas mulheres entre os 40-50 anos que depende dos critérios de diagnóstico utilizados⁽⁴⁷⁾, podendo estar presente até 50% dos doentes com cefaleias em centros especializados⁽⁴⁸⁾. Sofrem de MOH os doentes com cefaleias primárias, principalmente os doentes com enxaqueca crónica, seguido dos doentes com cefaleias de tensão e mais raramente os doentes com cefaleias em salva. Os doentes que tomam analgésicos por outro motivo, como as dores osteoarticulares, não desenvolvem MOH a não ser que tenham uma história prévia de cefaleias primárias⁽⁴⁹⁾.

A MOH manifesta-se por um aumento da frequência, mas não da intensidade das cefaleias de base e por um aumento da sensibilidade aos estímulos que desencadeiam as crises⁽⁵⁰⁾, sem sintomas distintos dos da enxaqueca crónica. Pela ICHD-3 quem sofrer dessas duas cefaleias deve ter ambos os diagnósticos de MOH e enxaqueca crónica. Na mais recente edição da *Global Burden of Disease* (GBD) de 2016⁽¹⁾, a MOH encontra-se entre as doenças neurológicas com maior incapacidade.

Em relação aos medicamentos capazes de induzir MOH têm sido implicados todos os fármacos utilizados para o tratamento sintomático das cefaleias. Num estudo populacional foi confirmado que os doentes com enxaqueca episódica que consumiam combinações contendo opióides ou barbitúricos foram mais suscetíveis

a progredir para enxaqueca crónica do que o grupo medicado com paracetamol, após controlo para sexo, frequência e gravidade das cefaleias e utilização de medicação preventiva⁽⁴⁸⁾. Numa revisão sistemática de 29 estudos relativos ao risco das diferentes classes de fármacos utilizados para o tratamento da crise da enxaqueca os autores concluíram que os analgésicos e os opióides estão associados a um risco mais elevado de induzirem MOH que os fármacos específicos da enxaqueca, triptanos e ergotamínicos e que na comparação entre estas duas últimas classes não havia uma clara diferença⁽⁵¹⁾.

3.4 Fatores de risco

Para desenvolver MOH os doentes devem ter uma cefaleia primária de base estando a enxaqueca presente em 80-100% dos casos nos estudos de base hospitalar que utilizam critérios de diagnóstico mais adequados. Os fatores de risco associados à enxaqueca crónica, anteriormente descritos, estão igualmente presentes na MOH. São ainda referidos a associação com patologia psiquiátrica como a perturbação obsessivo-compulsiva subclínica e alterações comportamentais. O uso regular de tranquilizantes e a associação com alterações músculo-esqueléticas crónicas e queixas gastro-intestinais, tabagismo e sedentarismo são outros dos fatores referidos em estudo mais recente⁽⁵²⁾.

3.5 Fisiopatogenia

Não existe um conhecimento estabelecido da fisiopatologia da MOH. Se por um lado existe uma tendência à sensibilização sensorial e à disrupção do sistema anti-nocetivo, tal como acontece na cronificação da enxaqueca, por outro lado estão envolvidos mecanismos de dependência e falhas nos sistemas de recompensa e de capacidade de decisão.

O uso crónico de opióides e de triptanos induz um aumento do CGRP, principal mediador da inflamação neurogénica responsável pelas cefaleias^(53,54). Em estudos animais foi demonstrado que a exposição crónica ao sumatriptano reduz o limiar e aumenta a suscetibilidade à depressão cortical alastrante evocada. A nível do gânglio trigeminal observa-se uma sobrerregulação de mediadores pro-inflamatórios (CGRP), substância P e a sintetase do óxido nítrico⁽⁵⁵⁾. A utilização crónica de analgésicos afeta o sistema modulador serotoninérgico, induzindo aumento da expressão da ligação aos

recetores pro-nociceptivos da serotonina 2A(5HT2-A) e diminuição da serotonina no SNC com consequente hiperexcitabilidade neuronal, aumento da CDS e da nocicepção trigeminal⁽⁵⁶⁾. Em doentes com MOH tem sido detetado alteração difusa do controle inibitório nociceptivo à semelhança do que acontece com a administração crónica de morfina⁽⁵⁷⁾. O sistema endocanabinoide que exerce um papel importante na modulação da dor e nos mecanismos neurobiológicos subjacentes à toxicod dependência e recompensa também se encontra alterado, com redução do transporte transmembranar de endocanabinoides e dos seus níveis plaquetários nestes doentes⁽⁵⁸⁾. Nos potenciais evocados somatosensitivos, os doentes com MOH têm hipersensibilidade (comparados com casos de enxaqueca episódica e voluntários saudáveis) indicadora de sensibilização central e de hiper-reatividade cortical⁽⁵⁹⁾. Estudos com tomografia de emissão de positões com fluordoxiglicose (FDG-PET) objetivaram hipometabolismo em áreas responsáveis pelo processamento da dor em doentes com MOH que normalizaram com a retirada do consumo⁽⁶⁰⁾.

Em conclusão, nos doentes com MOH tem-se constatado a existência de alterações nas redes neuronais de controlo da dor e da dependência, bem como aumento da sensibilização central e da densidade dos recetores nociceptivos, induzindo um ambiente pró-inflamatório responsável pela perpetuação das cefaleias⁽⁶¹⁾.

3.6. Impacto económico e social

A MOH é provavelmente a cefaleia que acarreta maiores custos pessoais e sociais. No entanto é pouco conhecido o seu impacto isolado, independente da enxaqueca crónica à qual está na maioria das vezes associada. A incapacidade nestes doentes medida pelo MIDAS é elevada⁽⁶²⁾ e atendendo à dimensão do problema, à elevada prevalência mundial e à incapacidade que gera calcula-se que nos doentes com MOH a taxa de absentismo laboral possa ser da ordem dos 90% em alguns países Europeus⁽⁶³⁾. No estudo *Eurolight* que calculou o custo das cefaleias numa população de cerca de 8000 indivíduos de 8 países Europeus, a Espanha foi o país maior prevalência de MOH, 6% das cefaleias, seguido da França com uma prevalência de 4,2%, mas com a maior penalização comparativa em custos diretos e indiretos⁽⁶³⁾. Os custos nacionais estimados para a MOH foram de 5-10 biliões de euros em Itália, Espanha e Alemanha⁽⁶³⁾.

3.7. Terapêutica

Desde os trabalhos clássicos que o primeiro passo para o tratamento da MOH consiste no esclarecimento do doente e suspensão da medicação sintomática⁽⁶⁴⁾. Este processo não é simples já que o doente vai passar por uma síndrome de abstinência, com mal-estar e agravamento das cefaleias, náuseas e vômitos que pode conduzir à desidratação, agitação, insónia e mesmo crises convulsivas⁽⁶⁵⁾.

A abordagem deve ser ajustada ao doente, às comorbidades, presença de psicopatologia, tipo de fármacos envolvidos e duração do abuso. Saper e al⁽⁶⁶⁾ identificaram dois subtipos de doentes: os que iniciam o consumo por desconhecimento e os que apresentam psicopatologia, utilizam mais frequentemente opióides e ou misturas analgésicas com verdadeira toxicod dependência. Em nos primeiros a resolução passa sobretudo pelo esclarecimento e reeducação, no segundo tipo é necessário o recurso a equipa multidisciplinar incluindo acompanhamento psiquiátrico. Na fase de privação pode ser necessária terapêutica endovenosa (soros, antieméticos, protetores gástricos). Se o doente fazia opióides ou barbitúricos deve fazer uma redução progressiva dos mesmos. Alguns autores optam por um tratamento temporário (10-15 dias) com corticosteroides⁽⁶⁷⁾. Mesmo com introdução das terapias “adequadas” cerca de metade dos doentes vão voltar à MOH⁽⁶⁸⁾.

Se o consumo excessivo de medicamentos na MOH é causa ou consequência da cronicidade das cefaleias não está resolvido. Assumiu-se que era impossível melhorar a MOH sem efetuar a suspensão do tratamento sintomático, mas numa análise *pos-hoc* do ensaio clínico com o topiramato na enxaqueca crónica, houve benefício vs placebo ($P = 0.03$) na redução média do número de dias com enxaqueca num subgrupo de doentes com MOH sem suspensão prévia da medicação sintomática⁽⁶⁹⁾.

3.8. Prognóstico

A suspensão do consumo associado ao tratamento preventivo não se tem revelado satisfatória no prognóstico da MOH. Cerca de 50-70% têm melhorias significativas (redução da frequência ou intensidade das cefaleias em 50%) no prazo de 1 ano, contudo num prazo de 6 anos as taxas de recorrência são de 40-50%. Os maiores riscos de recaída são por ordem decrescente a utilização de codeína, as alterações do sono, as dores somáticas e as misturas analgésicas. Os triptanos demonstraram, apesar de tudo, menor risco⁽⁷⁰⁾.

Conclusão

A frequência e a severidade das crises de enxaqueca variam ao longo do tempo, por diversos motivos como as variações sazonais, fatores sociais e psicológicos. Nos períodos de agravamento, os portadores de enxaqueca são condicionados a usarem com maior frequência a medicação abortiva das crises recorrendo maioritariamente a analgésicos simples ou combinados com ou sem outras substâncias associadas. O uso frequente desses medicamentos acarreta a sua tolerância, habituação e perda de eficácia e favorece a sua transformação em enxaqueca crónica. Estes mesmos fatores contribuem para a ocorrência de um novo tipo de cefaleia, por uso excessivo de medicação, que se torna ainda mais difícil de tratar. Frequentemente, a enxaqueca crónica deixa de responder à medicação abortiva e preventiva adequadas tornando-se refratária e obrigando, por vezes, ao recurso a técnicas terapêuticas não farmacológicas especiais, como os neuroestimuladores ou ao internamento hospitalar para desabituação medicamentosa. Com o advento de novas modalidades terapêuticas como a dos anticorpos monoclonais contra o CGRP ou os seus recetores, abre-se uma nova oportunidade terapêutica para estes doentes que apresentam um grande sofrimento e incapacidade funcional a par de enormes custos sociais e económicos.

Conflito de interesses

O autor 1 participou em Advisory Boards para a Allergan e Novartis. Os autores 2 e 3 participaram em Advisory Boards para a Novartis.

Os autores receberam da Novartis honorários pelo aconselhamento científico prestado. ■

Referências bibliográficas

- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... & Coggeshall, M. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545-1602.
- Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, Lucas C, Pradalier A, Chazot G, Gaudin AF: Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003, 102:143–149.
- Wiendels, N. J., Neven, A. K., Rosendaal, F. R., Spinhoven, P., Zitman, F. G., Assendelft, W. J., & Ferrari, M. D. (2006). Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*, 26(12), 1434-1442.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38:497-506.
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 38:190e6.
- Monteiro JM. Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana. 1995. Tese de Doutoramento ICBAS/U Porto:1-306.
- Schulman, E. A., Lake III, A. E., Goadsby, P. J., Peterlin, B. L., Siegel, S. E., Markley, H. G., & Lipton, R. B. (2008). Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(6), 778-782.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
- Mathew, N. T., Stubits, E., & Nigam, M. P. (1982). Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 22(2), 66-68.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Gobet H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006, 26:742–746.
- Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., & Lipton, R. B. (2012). Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 52(10), 1456-1470.
- Scher, A. I., Stewart, W. F., Ricci, J. A., & Lipton, R. B. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106(1-2), 81-89.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB: Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81:428–432.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB: Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008, 48:1157–1168.
- Smitherman, T. A., Rains, J. C., & Penzien, D. B. (2009). Psychiatric comorbidities and migraine chronification. *Current pain and headache reports*, 13(4), 326-331.
- Hagen K et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT). *Pain* 2012 : 153.156-61.
- May, A., & Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 2016 (12), 455.
- Aurora, S. K., Kulthia, A., & Barrodale, P. M.. Mechanism of chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 2011, 15(1), 57-63.
- De Tommaso M, Losito L, Difruscolo O, Libro G, Guido M, Livrea P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*. 2005;45(9):1208–1218.
- Cernuda-Morollon, E., Larrosa, D., Moris, G., Ramon, C., & Pascual, J. (2013). Increased levels of CGRP in peripheral blood in women with chronic migraine: A reliable biological marker. *The journal of headache and pain*, 14(S1), P104.
- Bashir, A., Lipton, R. B., Ashina, S., & Ashina, M. (2013). Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 81(14), 1260-1268.
- Lanteri-Minet, M. (2014). Economic burden and costs of chronic migraine. *Current pain and headache reports*, 18(1), 385.
- Stokes, M., Becker, W. J., Lipton, R. B., Sullivan, S. D., Wilcox, T. K., Wells, L., ... & Varon, S. F. (2011). Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(7), 1058-1077.
- Hepp, Z., Dodick, D. W., Varon, S. F., Gillard, P., Hansen, R. N., & Devine, E. B. (2015). Adherence to oral migraine-pre-

- ventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, 35(6), 478-488.
25. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Freitag, F. G., Ramadan, N., Mathew, N., ... & Jordan, D. M. (2007). Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 47(2), 170-180.
 26. Silberstein, S., Lipton, R., Dodick, D., Freitag, F., Mathew, N., Brandes, J., ... & Greenberg, S. (2009). Topiramate treatment of chronic migraine: A randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 49(8), 1153-1162.
 27. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ: Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007, 27:814–823.
 28. Aurora, S. K., Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 793-803.
 29. Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 30(7), 804-814.
 30. Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Aurora, S. K., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., ... & Brin, M. F. (2010). OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 50(6), 921-936.
 31. Jackson, J. L., Kuriyama, A., & Hayashino, Y. (2012). Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*, 307(16), 1736-1745.
 32. Tso, A. R., & Goadsby, P. J. (2017). Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Current treatment options in neurology*, 19(8), 27.
 33. Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, J. L., Doležil, D., Silberstein, S., ... & Lenz, R. (2017). Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 16(6), 425-434.
 34. Dodick, D., Ashina, M., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., ... & Lenz, R. A. (2017). A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: primary results of the ARISE trial.
 35. Detke, H. C., Wang, S., Skljarevski, V., Ahl, J., Millen, B. A., Aurora, S. K., & Yang, J. Y. (2017, November). A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. In *Journal of Headache and Pain*, 18;: springer-verlag italia srl.
 36. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., ... & Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2113-2122.
 37. Lipton, R. B., Gandhi, S. K., Fitzgerald, T., Yeung, P. P., Cohen, J. M., Ma, Y., & Aycardi, E. (2017, November). The positive impact of fremanezumab on work productivity and activity impairment in patients with chronic migraine. In *Journal of Headache and Pain*, 18;: springer-verlag italia srl
 38. Smith, J., Dodick, D. W., Goadsby, P. J., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., & Hirman, J. (2017). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 (eptinezumab), an anti-CGRP monoclonal antibody for the prevention of chronic migraine. In *Headache*, 57: 130-130.
 39. Mitsikostas D.D, Reuter U.. Calcitonin Gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:272-280.
 40. Martelletti, P., Katsarava, Z., Lampl, C., Magis, D., Bendtsen, L., Negro, A., ... & Jensen, R. H. (2014). Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, 15(1), 47.
 41. Burch, R. C., Loder, S., Loder, E., & Smitherman, T. A. (2015). The Prevalence and Burden of Migraine and Severe Headache in the United States: Updated Statistics From Government Health Surveillance Studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 55(1), 21-34.
 42. Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nation-wide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 1994;14(2):97-106.
 43. Martelletti, P., Jensen, R. H., Antal, A., Arcioni, R., Brighina, F., de Tommaso, M., ... & Leone, M. (2013). Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *The journal of headache and pain*, 14(1), 86.
 44. Horton B PG. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and Management of Withdrawal Effect: report of 52 cases. *Headache J Head Face Pain*1963; 2:214-29.
 45. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology*. 2001;57(9):1694-8.
 46. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol*. 2004;3(8):475-83.
 47. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(6):409-25.
 48. Irimia P, Palma JA, Fernandez-Torron R, Martinez-Vila E. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol* 2011;11: 94.
 49. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003;43(3):179-90.
 50. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):79-83.
 51. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, Kanters S, Ebrahim S, Bhabri R, et al. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain*. 2016;17(1):107.
 52. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(4):147-58.
 53. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol*. 2010;67(3):325-37.
 54. Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia*. 2011;31(7):851-60.
 55. Curra A, Coppola G, Gorini M, Porretta E, Bracaglia M, Di Lorenzo C, et al. Drug-induced changes in cortical inhibition in medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2011;31(12):1282-90.
 56. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT2A receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache*. 2010;50(2):185-97.
 57. De Felice M, Porreca F. Opiate-induced persistent pronociceptive trigeminal neural adaptations: potential relevance to opiate-induced medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1277-84.

58. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):1-8.
59. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2010;30(9):1101-9.
60. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenhede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain.* 2006;129(Pt 2):543-50.
61. Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, Lloyd J, Lupi C, Tischler H, et al. Medication-overuse headache: a widely recognized entity amidst ongoing debate. *J Headache Pain.* 2018;19(1):50.
62. Wallasch TM, Kropp P. Multidisciplinary integrated headache care: a prospective 12-month follow-up observational study. *J Headache Pain.* 2012;13(7):521-9.
63. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11.
64. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain.* 2013;14:10.
65. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological S. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol.* 2011;18(9):1115-21.
66. Saper JR, Lake AE, 3rd. Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia.* 2006;26(10):1262.
67. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N, Rizzo AC, Assenza F, Pasqualetti P, et al. Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge-therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci.* 2017;38(11):2025-9.
68. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia.* 2014;34(9):645-55.
69. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia.* 2009;29(10):1021-7.
70. Probyn K, Bowers H, Caldwell F, Mistry D, Underwood M, Matharu M, et al. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology.* 2017;89(3):291-301.

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Secção da Neurologia do Comportamento da Sociedade Portuguesa de Neurologia
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy
em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexrmp.com