

Francisco de Assis Aquino Gondim
Florian P. Thomas
José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Lesões medulares clínicas e experimentais



Lesões medulares clínicas e experimentais

Presidente da República
Michel Miguel Elias Temer Lulia

Ministro da Educação
José Mendonça Bezerra Filho

Universidade Federal do Ceará - UFC

Reitor
Prof. Henry de Holanda Campos

Vice-Reitor
Prof. Custódio Luís Silva de Almeida

Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação
Prof. Antônio Gomes de Souza Filho

Pró-Reitora de Administração
Prof.^a Denise Maria Moreira Chagas Correa

Imprensa Universitária
Diretor
Joaquim Melo de Albuquerque

Conselho Editorial
Presidente
Prof. Antonio Cláudio Lima Guimarães

Conselheiros
Prof.^a Angela Maria R. Mota Gutiérrez
Prof. Ítalo Gurgel
Prof. José Edmar da Silva Ribeiro

Francisco de Assis Aquino Gondim
Florian P. Thomas
José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Lesões medulares clínicas e experimentais



Fortaleza
2016

Lesões medulares clínicas e experimentais

Copyright © 2016 by Francisco de Assis Aquino Gondim, Florian P. Thomas, José Ronaldo Vasconcelos da Graça.

Todos os direitos reservados

IMPRESSO NO BRASIL / PRINTED IN BRAZIL

Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará (UFC)
Av. da Universidade, 2932, fundos – Benfica – Fortaleza – Ceará

Coordenação editorial

Ivanaldo Maciel de Lima

Revisão de texto

Yvantelmack Dantas

Normalização bibliográfica

Luciane Silva das Selvas

Programação visual

Sandro Vasconcellos / Thiago Nogueira

Diagramação

Thiago Nogueira

Capa

Heron Cruz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Bibliotecária Luciane Silva das Selvas CRB 3/1022

L637 Lesões medulares clínicas e experimentais / Organizadores, Francisco de Assis Aquino Gondim, Florian P. Thomas, José Ronaldo Vasconcelos da Graça. - Fortaleza: Imprensa Universitária, 2016.
360 p. : il. ; 21 cm. (Estudos da Pós-graduação)

ISBN: 978-85-7485-256-0

1. Medula espinhal. 2. Medula espinhal - ferimentos e lesões. 3. Medula espinhal - doenças. I. Gondim, Francisco de Assis Aquino. II. Thomas, Florian Patrick. III. Graça, José Ronaldo Vasconcelos da. IV. Título.

CDD 617

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	11
PREFACE	15
HOMENAGEM	19
RESUMO	21
RESUME	23
NEURO-ANATOMIA BÁSICA DA MEDULA ESPINHAL, VIAS ASCENDENTES E DESCENDENTES	29
ESTRUTURA BÁSICA DA COLUNA VERTEBRAL E SUAS INTERRELAÇÕES COM A MEDULA ESPINHAL	29
ORGANIZAÇÃO DOS NERVOS ESPINHAIS.....	32
FUNDAMENTOS DE ORGANIZAÇÃO HISTOLÓGICA E EMBRIOLOGIA BÁSICA DA MEDULA ESPINHAL.....	35
TRATOS MEDULARES LONGOS - TOPOGRAFIA DAS VIAS ASCENDENTES E DESCENDENTES	38
VIAS AUTONÔMICAS, CONTROLE DA MICÇÃO E DAS FUNÇÕES SEXUAIS.....	46
VASCULARIZAÇÃO DA MEDULA ESPINHAL.....	48
BIBLIOGRAFIA.....	50
HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA, MODELOS ANIMAIS E FASES DA INJÚRIA MEDULAR	53
HISTÓRICO, IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA DO TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR	53
PROGRESSÃO E FISIOPATOLOGIA EVOLUTIVA PÓS-INJÚRIA MEDULAR	55
BIBLIOGRAFIA.....	65
PRINCIPAIS SÍNDROMES MEDULARES CLÍNICAS E PRINCIPAIS SUBTIPOS DE INJÚRIA MEDULAR	69
INTRODUÇÃO	69

PRINCIPAIS SUBTIPOS DE SÍNDROMES MEDULARES.....	69
PRINCIPAIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DAS MIELOPATIAS	74
BIBLIOGRAFIA.....	76
ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E AUTONÔMICAS PÓS-INJÚRIA MEDULAR.....	77
ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS AGUDAS PÓS-TRANSECÇÃO MEDULAR.....	77
ALTERAÇÕES SUBAGUDAS PÓS-TRANSECÇÃO MEDULAR COMPLETA.....	81
FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA FASE CRÔNICA PÓS-TM	83
HIPERREFLEXIA AUTONÔMICA (HA).....	85
OUTRAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA FASE CRÔNICA PÓS-INJÚRIA MEDULAR	89
BIBLIOGRAFIA.....	90
ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PÓS-INJÚRIA MEDULAR.....	99
INTRODUÇÃO: ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PÓS-INJÚRIA MEDULAR EM HUMANOS.....	99
COMPLICAÇÕES GASTRINTESTINAIS NA FASE AGUDA DO TRM EM HUMANOS.....	100
COMPLICAÇÕES GASTRINTESTINAIS DURANTE A FASE CRÔNICA	102
ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL EM HUMANOS E MODELOS EXPERIMENTAIS.....	103
BIBLIOGRAFIA.....	110
DISFUNÇÃO SEXUAL PÓS-INJÚRIA MEDULAR.....	115
DISFUNÇÃO SEXUAL	115
DISFUNÇÃO SEXUAL APÓS TRAUMA MEDULAR.....	116
ABORDAGEM CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E COMORBIDADES	117
COMPLICAÇÕES	118
ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	118
BIBLIOGRAFIA.....	122

MANUSEIO DA DISREFLEXIA AUTONÔMICA EM PACIENTES COM LESÕES MEDULARES	125
DISREFLEXIA AUTONÔMICA (DA): DEFINIÇÃO.....	125
ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	125
FISIOPATOLOGIA DA DISREFLEXIA AUTONÔMICA (DA).....	126
FREQUÊNCIA DE DISREFLEXIA AUTONÔMICA (DA), INTERVALO APÓS A LESÃO E COMPLICAÇÕES.....	128
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	128
CAUSAS E FATORES DESENCADEANTES.....	130
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	133
TRATAMENTO.....	133
PREVENÇÃO.....	136
BIBLIOGRAFIA.....	136
MIELONEUROPATIAS NUTRICIONAIS	139
INTRODUÇÃO	139
DEFICIÊNCIA DE TIAMINA.....	140
DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12	141
DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E.....	143
DEFICIÊNCIA DE COBRE	145
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	145
BIBLIOGRAFIA.....	146
MIELOPATIAS VASCULARES	149
INTRODUÇÃO	149
ACIDENTE VASCULAR MEDULAR	149
MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS VERTEBROMEDULARES.....	154
BIBLIOGRAFIA.....	172
PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL E OUTROS ASPECTOS NEUROLÓGICOS	
DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV	177
INTRODUÇÃO	177
EPIDEMIOLOGIA.....	177
VIROLOGIA.....	179
FISIOPATOLOGIA.....	179

ASPECTOS CLÍNICOS	180
DIAGNÓSTICO.....	182
MANEJO CLÍNICO.....	184
BIBLIOGRAFIA.....	185

OUTRAS MIELOPATIAS INFECCIOSAS.....	189
MIELOPATIA VACUOLAR ASSOCIADA AO HIV	189
NEUROCISTICERCOSE ESPINHAL.....	193
NEUROSSÍFILIS ESPINHAL.....	196
NEUROESQUISTOSSOMOSE (NE) ESPINHAL	199
BIBLIOGRAFIA.....	203

HISTÓRIA NATURAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

NO ESTADO DO CEARÁ.....	209
INTRODUÇÃO	209
ANÁLISE POR FAIXA ETÁRIA.....	223
ESCLEROSE MÚLTIPLA BENIGNA	223
CASOS FAMILIARES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	224
ESTIMATIVAS PRELIMINARES DA PREVALÊNCIA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA NO CEARÁ.....	226
EXAMES COMPLEMENTARES UTILIZADOS PARA O DIAGNÓSTICO.....	231
AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA POR IMUNOMODULADORES (IM).....	232
BIBLIOGRAFIA.....	233

MIELOPATIAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES

DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	239
INTRODUÇÃO	239
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DEMOGRAFIA.....	240
ASPECTOS CLÍNICO-NEUROLÓGICOS	241
ASPECTOS CLÍNICOS DA MIELITE NA NEUROMIELITE ÓPTICA	246
ASPECTOS NEUROPATOLÓGICOS.....	247
ASPECTOS RELATIVOS À FISIOPATOLOGIA.....	250
ASPECTOS RELATIVOS À NEUROIMAGEM.....	251

LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO (LCR).....	253
ASPECTOS RELATIVOS AO TRATAMENTO.....	259
BIBLIOGRAFIA.....	265
MANEJO NEUROCIRÚRGICO DA MIELOPATIA TRAUMÁTICA	269
INTRODUÇÃO	269
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	270
MECANISMOS DO TRAUMA VERTEBRAL.....	272
MANEJO INICIAL DE LESÕES DA MEDULA ESPINHAL.....	274
EXAMES DE IMAGEM	277
CRITÉRIOS DE INSTABILIDADE.....	281
TRATAMENTO CIRÚRGICO	282
PROGNÓSTICO.....	287
BIBLIOGRAFIA.....	287
SIRINGOMIELIA – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	295
INTRODUÇÃO	295
HISTÓRICO	297
CLASSIFICAÇÃO DA SIRINGOMIELIA.....	297
EPIDEMIOLOGIA DA SIRINGOMIELIA E DA MALFORMAÇÃO DE CHIARI	301
FISIOPATOLOGIA DA SIRINGOMIELIA E DA MALFORMAÇÃO DE CHIARI	302
QUADRO CLÍNICO DA SIRINGOMIELIA.....	307
QUADRO CLÍNICO DA MALFORMAÇÃO DE CHIARI.....	311
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SIRINGOMIELIA.....	313
TRATAMENTO DA SIRINGOMIELIA ASSOCIADA À MALFORMAÇÃO DE CHIARI	316
RESULTADOS	320
BIBLIOGRAFIA.....	323
COMPROMETIMENTO MEDULAR EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	331
INTRODUÇÃO	331
DEGENERAÇÕES ESPINOCEREBELARES.....	332
PARAPRESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS (PEH).....	335

DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR (DNM)	337
CONCLUSÃO	340
BIBLIOGRAFIA.....	341
ESTIMULAÇÃO ELETROMAGNÉTICA REPETITIVA DA MEDULA ESPINHAL EM RATOS ACORDADOS.....	345
INTRODUÇÃO	345
ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA OU ELETROMAGNÉTICA?	346
ESTIMULAÇÃO MEDULAR: COMO MÓDULAR A MODULAÇÃO?	347
ESTIMULAÇÃO ELETROMAGNÉTICA EM RATOS ACORDADOS	349
PERSPECTIVAS FUTURAS PARA A ESTIMULAÇÃO TRANSMAGNÉTICA MEDULAR.....	351
BIBLIOGRAFIA.....	351
OS AUTORES.....	355

APRESENTAÇÃO

O presente livro representa o resultado de uma coleção de escritos versando sobre transtornos da medula espinhal (mielopatias) avaliados do ponto de vista clínico e experimental por vários especialistas e pesquisadores na área (de várias instituições acadêmicas no Brasil e nos Estados Unidos).

Essa compilação de capítulos tem como esqueleto a tese de doutorado do professor Francisco de Assis Aquino Gondim, intitulada de “*Efeito de transecções medulares completas sobre a função gastrointestinal e cardiovascular de ratos acordados*” aprovada com louvor pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará em 2003, sob a orientação do professor Francisco Hélio Rola e co-orientação do professor Armenio Aguiar dos Santos.

Somadas ao esqueleto da referida tese, juntam-se contribuições de vários professores de instituições brasileiras e internacionais (além de pós-graduandos e bolsistas dessas instituições): Florian Patrick Thomas, professor titular do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Saint Louis University; Amilton Antunes Barreira, professor Titular do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Marcondes C. França Jr., professor adjunto em Neurologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); Carlos Augusto Ciarlini Teixeira, Otoni Cardoso do Vale, Arnaldo da Mota Arruda (UFC-Fortaleza), Gerardo Cristino e José Ronaldo Vasconcelos da Graça (ambos da UFC-Sobral).

Desde 1994, os professores Francisco de Assis Aquino Gondim e José Ronaldo Vasconcelos da Graça iniciaram estudos experimentais acerca do efeito de lesões medulares sobre os sistemas cardiovascular e gastrointestinal, pesquisas estas desenvolvidas junto ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC durante alguns anos como bolsistas do CNPq, PET, bem como mestrandos e doutorandos em Farmacologia. Os autores, juntamente com os professores Francisco Hélio Rola e Armenio A. dos Santos, publicaram um total de 32 resumos e 17 manuscritos completos/capítulos de livro sobre o referido tema, expandindo as fronteiras de atuação internacional da Universidade Federal do Ceará.

O professor Francisco Gondim, também vem colaborando frequentemente com o professor Florian Patrick Thomas, desde 1998, ano em que ele iniciou sua residência médica em Neurologia na Saint Louis University, em Saint Louis, estado do Missouri, EUA.

Esperamos que o presente livro venha proporcionar aos leitores um maior entendimento sobre o estudo das mielopatias, que apresenta relevância tanto no domínio da pesquisa médica e experimental, quanto na Medicina e saúde pública.

É importante salientarmos que esse conjunto de pesquisas em animais experimentais também foi confirmado de modo independente por vários grupos de pesquisadores nos EUA, em instituições como Harvard University, University of Louisiana e Penn State Hershey Medical Center, que avaliaram o impacto de lesões medulares sobre a motilidade gastrointestinal em animais experimentais, utilizando outras técnicas, mas com resultados bastante semelhantes aos do nosso grupo.

Completando um sonho, que foi iniciado com a apresentação dos primeiros resultados e participação do professor Francisco Gondim (ainda como estudante de Medicina) no VIII European Symposium on Gastrointestinal Motility, realizado em Copenhague em 1996, esta obra representa a síntese de anos de intenso trabalho e dedicação de um grupo de jovens pesquisadores que aqui são homenageados (em ordem alfabética): Augusto Celso Oliveira, Bruno Meeiros, Cleonísio Leite Rodrigues, Dário Queiroz (*In memoriam*),

Diane Isabelle Magno Cavalcante, Flávio Camurça, Gisele Ramos de Oliveira, Hamilton Piancó Alencar, Igor Coelho Cavalcante, Magno César Vieira, Paula Rôla, Paulo Roberto Lacerda Leal, Mário Henrique Pinheiro, Raquel Bezerra de Menezes Gondim, Raquel Pereira Dantas, Rômulo Cavalcanti.

Francisco de Assis Aquino Gondim

PREFACE

The field of spinal cord medicine has a unique history. It developed as an explosion at the midpoint of the twentieth century and subsequently defined itself as the specialty we recognize today.

The Second World War produced an enormous number of tetraplegic and paraplegic soldiers whose life expectancy was approximately three months. British military leaders resolved to do what they could about this dreadful situation. Ludwig Guttmann, a German neurosurgeon working in Britain was given government funding to establish and staff a center where these soldiers could be managed. Sir Ludwig and his collaborators investigated every aspect of spinal cord injury and in 1973 published a seminal monograph, *Spinal Cord Injuries*, summarizing their 30 plus years of research and experience treating spinal cord injured patients. The astonishing change in the prognosis of the tetraplegic and paraplegic soldiers prompted other countries to establish similar centers. In the United States, six spinal cord injury centers were established. As time went on, it became apparent that the information gained from spinal cord injured individuals applied to individuals with “nontraumatic” spinal cord disorder who have an equally dismal prognosis. Over the years, involved physicians, nurses and ‘therapists’ have defined the specialty we know today as spinal cord medicine.

Spinal cord damage results in loss of motor, sensory and autonomic function at and below the level of damage. Vital functions such as respiration, voiding, blood pressure are disturbed and cease to be under voluntary or other normal regulatory control mechanisms. Patients may

develop respiratory insufficiency and infections, urinary retention, incontinence and bladder or kidney infections, episodic hypotension or life threatening hypertension. Loss of normal sexual function, while having no lethal implication, causes patients varying degrees of anguish. Central neuropathic pain, first described more than a hundred years ago in patients with thalamic infarction, is a rare condition except in spinal cord patients where it occurs to some degree in most patients and about one third of spinal cord patients: consider it the most disturbing feature of their condition some even resorting to suicide for relief. Spasticity and spasms occur in almost all patients; with myelopathies.

Pressure sores are extremely common and are a major cause of incapacity in patients with spinal cord disease.

Fortunately, over the last half century, management techniques have been developed for almost all of these problems, some more successful than others. Respiratory and urinary tract infections almost always respond to antibiotics. Episodic extreme hypertension can be controlled by avoiding the nociceptive stimuli which provoke it. The “neurogenic bladder” is managed with intermittent catheterization and bowel function responds well to a program of diet, laxatives and local stimulation digitally and with suppositories. Drugs to treat central neuropathic pain are generally ineffective and produce debilitating side effects. Pressure sores are treated by pressure relief, keeping the sore free of infection and necrotic material and awaiting healing. The most severe sores are frequently treated with surgical excision and the placement of a myocutaneous graft.

Rehabilitation of the patient with spinal cord disease falls under two broad efforts. One is to make the patient mobile and the other is to train them to be able to care for themselves. Ambulation with the aid of canes or crutches is possible for a few patients with spinal cord disease but most will require a wheelchair for mobility, a manual chair for paraplegics and a power chair for tetraplegics. With the help of appropriate orthotic devices, most patients with function above the 7th cervical segment can become independent in self care.

Unfortunately, most physicians, nurses and therapists have little knowledge or training in the care of patients with spinal cord condi-

tions. It is this situation that Dr. Francisco Gondim and his collaborators hope to remedy with this book.

Robert M. Woolsey, MD
Professor Emeritus of Neurology
St. Louis University School of Medicine
Formerly: Director, Spinal Cord Injury Service, St. Louis VA
Medical Center

HOMENAGEM

Pela presente obra homenageamos o professor Carlos Maurício de Castro Costa, pioneiro da pesquisa clínica e experimental em mielopatias infecciosas (mielopatia induzida pelo vírus HTLV) na Universidade Federal do Ceará, no estado do Ceará e no Brasil, falecido em 15 de março de 2010.

CARLOS MAURÍCIO DE CASTRO COSTA



RESUMO

Anualmente, milhares de indivíduos de todas as faixas etárias, mas especialmente jovens, são acometidos por doenças da medula espinhal de diversas causas. Os avanços da Medicina do século XX, com a introdução da antibioticoterapia, terapia intensiva e melhores cuidados de enfermagem e fisioterapia, aumentaram a expectativa de vida do paciente com TRM de modo marcante. Estatísticas na Holanda mostraram em 2010, incidência estimada de 14/milhão/ano. Em 2013 nos EUA, observou-se uma incidência de 40 casos / 1.000.000 de indivíduos e gastos, com pacientes com lesões medulares altas, de US\$1.044.197,00 no primeiro ano e de aproximadamente US\$181.328,00 para cada ano subsequente. Custos indiretos e incapacitação para o trabalho, tornam o “prejuízo” incalculável. No presente livro, os autores sintetizam uma coleção de escritos versando sobre transtornos da medula espinhal (mielopatias) avaliados do ponto de vista clínico e experimental por vários especialistas na área. Essa compilação de 12 capítulos tem como esqueleto a tese de doutorado do professor Francisco de Assis Aquino Gondim, intitulada de *“Efeito de transecções medulares completas sobre a função gastrointestinal e cardiovascular de ratos acordados”*, aprovada com louvor pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará em 2003. Após um capítulo introdutório versando sobre neuroanatomia, os autores descrevem a epidemiologia, mecanismos de injúria e fases clínicas do traumatismo raquimedular. Em seguida são abordadas as complica-

ções clínicas mais comuns, recebendo destaque o rol das complicações cardiovasculares, sexuais e gastrintestinais. Outros tipos de mielopatias comuns (vasculares, carenciais, autoimunes e por vírus) são avaliadas, finalizando-se a obra com noções sobre abordagem cirúrgica do paciente com lesões medulares e a descrição de um protocolo experimental de estimulação magnética transcraniana da medula espinhal em ratos acordados.

RESUME

Every year, thousands of individuals from all age groups, but especially young adults, are affected by diseases of the spinal cord from different etiologies. The advances from the XX Century, with the introduction of antibiotics, intensive care medicine and better nurse and physiotherapy care, increased the life expectancy of the patient with spinal cord injury markedly. Statistics from Netherlands showed in 2010, estimated incidence of 14/million/year. In 2013 inside the US, an incidence of 40 cases / 1.000.000 individuals and estimated medical cost of US\$1,044,197.00 for the first year and approximately US\$181,328.00 for each additional year. Indirect costs and work impairment made the overall burden priceless. In this book, the authors resumed a collection of essays about different spinal cord diseases (myelopathies) that were evaluated from a clinical and experimental point of view by different experts in the area. This collection of 12 chapters with the main core formed by the PhD thesis from professor Francisco de Assis Aquino Gondim, entitled “Effect of complete spinal cord transections on the gastrointestinal and cardiovascular function of awake rats”, approved with honor by the Pharmacology Post-Graduate program from the Universidade Federal do Ceaerá, from the Department of Physiology and Pharmacology of the Universidade Federal do Ceará in 2003. After an introductory chapter about neuroanatomy, the authors describe the epidemiology, mechanisms of spinal cord injury and clinical phases of traumatic spinal cord injury. Thereafter, the most common clinical complications are evaluated, with emphasis

on the gastrointestinal, sexual and cardiovascular complications. Other common types of myelopathy (vascular, nutritional, immune-mediated and infectious) are evaluated. The book is finished by two chapters about the surgical management of spinal cord injury and the description of an experimental protocol of transcranial magnetic stimulation of the spinal cord in awake rats.

LISTA DE MANUSCRITOS COMPLETOS E CAPÍTULOS DE LIVRO SOBRE MIELOPATIAS DO GRUPO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ)

1. COSTA, C. M. C.; GONDIM, F. A. A. Meta-análise preliminar epidemiológica da Paraparesia Espástica Tropical (PET ou HAM/TSP) no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina*, Rio de Janeiro, v. 54, n. 8, p. 655-659, 1997.
2. GONDIM, F. A. A.; OLIVEIRA, G. R.; ROLA, F. H. Complicações clínicas de lesões medulares. *Rev Bras Neurol.*, v. 34, n. 2, p. 47-54, 1998.
3. GONDIM, F. A. A.; GRAÇA, J. R. V.; OLIVEIRA, G. R. et al: Decreased gastric emptying, intestinal and gastrointestinal transit of liquid after complete spinal cord transection. *Braz J Med Biol Res.*, v. 31, p. 1605-1610, 1998.
4. GONDIM, F. A. A. et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. *Neurogastroenterol Motil.*, v. 11, p. 93-99, 1999.
5. GONDIM, F. A. A. et al. Complete cervical or thoracic spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Spinal Cord.*, v. 37, p. 793-799, 1999.
6. RODRIGUES, C. L. et al. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid throughout the first month after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Dig Dis Sci.*, v. 46, p. 1604-1609, 2001.

7. GONDIM, F. A. A. et al: Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Auton Neurosci.*, v. 11, p. 93-99, 2001.
8. GONDIM, F. A. A. et al. Gastric emptying and gastrointestinal motility abnormalities after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v. 83, 2002.
9. GONDIM, F. A. A. et al. Effect of Preinjury Large Bowel Emptying on the Inhibition of Upper Gastrointestinal Motility after Spinal Cord Injury in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, v. 48, n. 9, p. 1713-1718, 2003.
10. GONDIM, F. A. A. et al. Cardiovascular control after spinal cord injury. *Current Vascular Pharmacology*, v. 2, n. 1, p. 71-79, 2004
11. GONDIM, F. A. A. et al. On the complex autonomic changes involved in the inhibition of gastrointestinal motility after spinal cord injury (SCI). *Digestive Diseases and Sciences*, v. 51, 2006.
12. LEAL, P. R. et al. Haemodynamic changes after spinal cord transection are anaesthetic agent dependent. *Autonomic & Autacoid Pharmacology*, v. 27, p. 167-171, 2007.
13. MEDEIROS, B. A. et al. Spinal Cord Transection Modifies Ileal Fluid and Electrolyte Transport in Rats. *Autonomic Neuroscience*, v. 139, p. 24-29, 2008.
14. LEAL, P. R. et al. A new model of autonomic dysreflexia induced by gastric distension in the spinal cord-transected rat. *Autonomic Neuroscience*, v. 141, p. 66-72, 2008.
15. GONDIM, F. A. A.; OLIVEIRA, G. R. ; THOMAS, F. P. Upper Gastrointestinal Motility Changes Following Spinal Cord Injury. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 22, p. 2-6, 2010.
16. GONDIM, F. A. A. THOMAS, F. P. Spinal cord, topographical and functional anatomy. *eMedicine Journal* (online journal), v. 3, n. 12, dez. 2002. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1148570-overview>>. Acesso em: 22 mar. 2013.

17. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. P. Spinal cord trauma and related disorders. *eMedicine Medscape Journal*, jun. 2003. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1149070-overview>>. Acesso em: 22 mar. 2013.

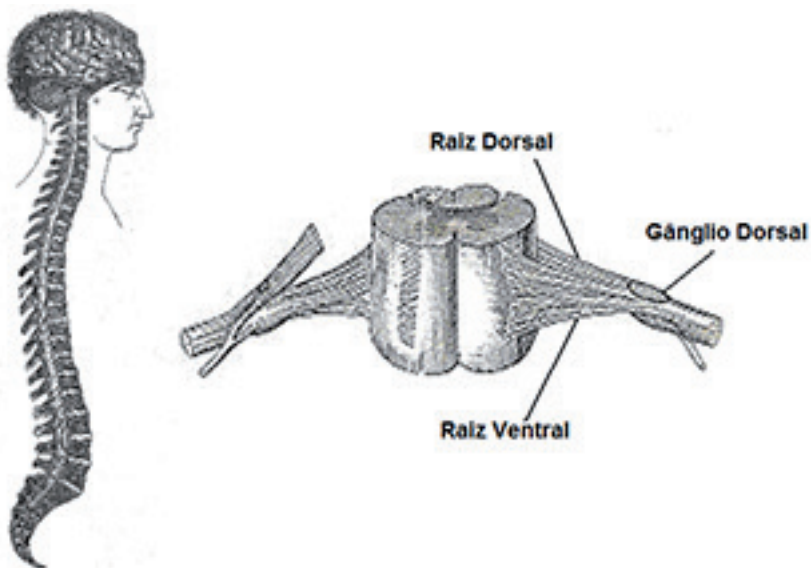
NEURO-ANATOMIA BÁSICA DA MEDULA ESPINHAL, VIAS ASCENDENTES E DESCENDENTES

Francisco de Assis Aquino Gondim
Antonio Pinto de Melo Neto
Florian Patrick Thomas

ESTRUTURA BÁSICA DA COLUNA VERTEBRAL E SUAS INTERRELAÇÕES COM A MEDULA ESPINHAL

O estudo da anatomia da medula espinhal e de suas relações com o sistema nervoso central e periférico é fundamental para a compreensão da fenomenologia e dos sintomas das diversas doenças medulares, que são chamadas coletivamente de *mielopatias* (título do presente livro). Algumas revisões sobre o assunto são recomendadas para aprofundamento.^{2,3,7} A medula espinhal é protegida por um volumoso arcabouço ósseo, que domina a porção dorsal do esqueleto axial (coluna vertebral), estando localizada inteiramente dentro do canal vertebral. O canal vertebral (Figura 1) é formado pelos forâmens (Figura 1) das 7 vértebras cervicais, 12 torácicas, 5 lombares e 5 vértebras sacrais. O conjunto de todas essas vértebras forma a coluna vertebral, que termina num osso complexo, formado por 4 vértebras soldadas, chamado de cóccix.

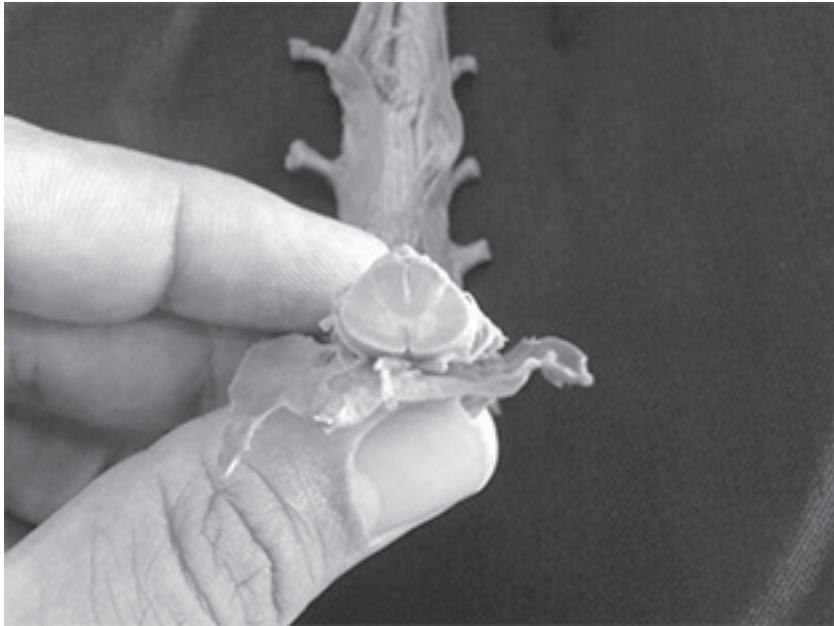
Figura 1 - Canal vertebral e medula espinhal mostrando os detalhes das raízes ventral e dorsal



Fonte: Elaborada pelos autores.

A medula espinhal é bastante diminuta (Figura 2), se iniciando ao nível do plano de dissecção do forâmen magno (região limítrofe, onde as porções distais do bulbo são histologicamente semelhantes à organização das porções medulares altas, que inclusive apresentam continuidade da formação reticular). Ao nascimento, a medula espinhal termina ao nível da segunda e terceira vértebras lombares (L2 e L3) e no adulto termina em geral ao nível da primeira ou segunda vértebra lombar (L1-L2).

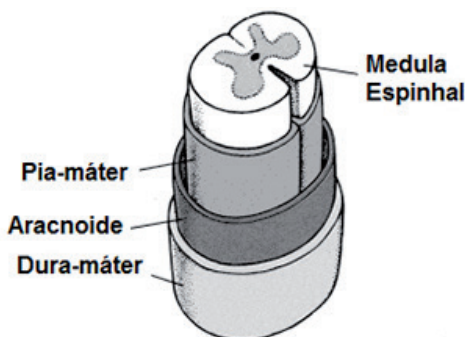
Figura 2 - Detalhe de uma peça anatômica da medula espinhal, em relação aos dedos de uma mão, onde percebemos seu diminuto tamanho, apesar de receber aferências de todo o corpo



Fonte: Elaborada pelos autores.

Da mesma forma que o restante do sistema nervoso central, a medula espinhal é envolvida por 3 membranas de tecido conectivo fibroso, chamadas coletivamente de meninges: dura-máter, aracnoide e pia-máter (Figura 3). A dura-máter é a membrana mais externa, espessa, que envolve a aracnoide. Também é denominada de *paquimeninge* (meninge grosseira). A aracnoide é a membrana intermediária, formada por trabéculas. Pia-máter é a membrana mais interna e mais fina, quase indetectável ao olhar do leigo, revestindo cada sulco e reentrância cortical. Ao conjunto de pia-máter e aracnoide denominamos *leptomeninges* (do grego *lepto*, que significa fina e delicada). Entre as meninges localizam-se os seguintes espaços: epidural (acima da dura-máter); subdural (entre a dura-máter e a aracnoide) e subaracnoide (entre a aracnoide e a pia-máter, contém líquido e vasos).

Figura 3 - Ilustração das meninges recobrendo a medula espinhal



Fonte: Elaborada pelos autores.

Várias fissuras macroscópicas são visíveis na superfície da medula espinhal. A mais proeminente é a fissura mediana anterior, que é ocupada pela artéria espinhal anterior. O sulco mediano posterior é menos pronunciado. As raízes nervosas anteriores e posteriores emergem no sulco ântero-lateral e póstero-lateral.

ORGANIZAÇÃO DOS NERVOS ESPINHAIS

A medula espinhal é formada por 31 segmentos, dos quais emergem nervos espinhais:

- 8 segmentos cervicais (C)
- 12 segmentos torácicos (T)
- 5 segmentos lombares (L)
- 5 segmentos sacrais (S)
- 1 segmento coccígeo (Co) – do qual emergem 1-3 nervos coccígeos, comumente vestigiais

A substância cinzenta de cada segmento medular pode ser dividida grosseiramente em duas partes: corno anterior e corno posterior. De acordo com a lei de Bell-Magendie (1811), das porções anteriores da medula espinhal emergem raízes motoras, enquanto das raízes posteriores emergem raízes sensitivas (ver Figura 1).

Os nervos espinhais são nomeados e numerados de acordo com o local de sua saída do canal vertebral. Os primeiros 7 nervos

cervicais (C1-7) emergem acima de suas respectivas vértebras. O oitavo nervo (C8) emerge entre a sétima vértebra cervical e primeira torácica. Os demais nervos espinhais emergem abaixo de suas respectivas vértebras (Figuras 1 e 2).

Os ramos dorsais de C1-C4 estão localizados na região suboccipital. Há muita discrepância na literatura sobre a existência e anatomia exata das raízes dorsais, gânglios e ramos de C1. Alguns autores relatam ausência de C1 em 8% dos indivíduos, enquanto outros relataram cifras bem mais altas e outros presença das raízes de C1 e C2 em 100% dos indivíduos.⁷

As raízes dorsais foram relatadas em 50% dos indivíduos, enquanto gânglios das raízes dorsais estavam presentes em aproximadamente 30% dos pacientes, sendo que em aproximadamente 50% dos indivíduos o nervo espinhal acessório une-se às raízes dorsais de C1. C1 participa da inervação dos músculos cervicais, incluindo o músculo *semispinalis capitis*, mas sua contribuição para inervação da porção cervical posterior parece ser irrisória.⁷ C2 é responsável pela inervação sensitiva da região dorsal da cabeça e do couro cabeludo, juntamente com a inervação motora para vários músculos do pescoço. C3 - C5 contribuem para a formação do nervo frênico e inervam o diafragma. Fibras de C5 -T1 formam o plexo braquial, formando a inervação motora e sensitiva de todos as extremidades superiores e músculos relacionados.

A medula torácica tem 12 segmentos e sua porção motora controla os músculos da musculatura tóraco-abdominal. As porções lombar e sacral da medula têm cinco segmentos cada um. Fibras de L2-S2 formam o plexo lombo-sacral, sendo, portanto, responsáveis pela inervação sensitiva e controle motor para membros inferiores e musculatura relacionada.

O cone medular é a porção mais distal, terminação em forma de cone da medula espinhal. A pia-máter alonga-se caudalmente como *filum terminale* por meio do saco dural e junta-se ao cóccix. O cóccix tem apenas um segmento da coluna vertebral. Chama-se cauda equina à coleção de raízes nervosas que descem abaixo do cone medular, dentro do canal vertebral, progredindo caudalmente para emergir pelo respectivo forame intervertebral.

Níveis medulares dos principais reflexos tendinosos profundos:
Os níveis medulares dos principais reflexos clinicamente relevantes são apresentados entre parênteses:

Bíceps - C5 / 6

Braquiorradial - C5 / 6

Tríceps - C7 (C6-8)

Flexores dos dedos - C8 (C7-T1)

Patelar - L3 (L2-L4)

Aquileu - S1 (L5-S2)

Mapas sensitivos das principais raízes sensitivas:

Os dermatômos descrevem as distribuições sensitivas para cada nível medular.⁴ Estes mapas diferem bastante de acordo com os métodos utilizados na sua construção. Mapas baseados na injeção de anestésicos locais em gânglios da raiz dorsal mostram faixas de hipoalgesia longitudinalmente contínuas a partir da periferia para a coluna vertebral. Mapas derivados de outros métodos, tais como a observação de distribuições de lesão por herpes zoster ou seção cirúrgica das raízes dorsais (rizotomias), mostram padrões descontínuos. Além disso, há comumente sobreposição da inervação de um dermatômo por vários segmentos medulares, principalmente para o tato (menos para alguns tipos de discriminação nociceptiva). Visto que o território dos dermatômos vai do dorso para o ventre e abdômen, eles tendem a projetar-se inferiormente de modo gradual.

C2 e C3 – Região posterior da cabeça e pescoço

C4 e T2 – Adjacente um ao outro nas porções superiores do tórax

T4 ou T5 – Mamilo

T10 – Umbigo

Extremidade superior – C5 (ombro, face anterior), C6 (polegar), C7 (dedos indicador e médio), C 7/8 (dedo anular), C8 (dedo mínimo), T1 (antebraço, face medial), T2 (braço, porção medial e superior), T2 / 3 (axila).

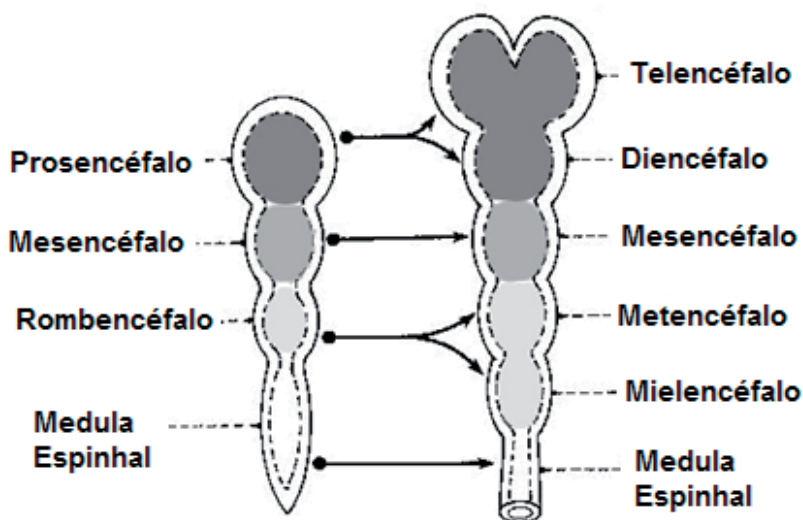
Extremidade inferior – L1 (coxa, porção interna, face anterior), L2 (coxa, face anterior), L3 (joelho), L4 (maléolo medial), L5 (dorso do pé), L5 (pododáctilos 1-3), S1 (pododáctilos 4, 5; maléolo lateral)

S3/C1 – ânus

FUNDAMENTOS DE ORGANIZAÇÃO HISTOLÓGICA E EMBRIOLOGIA BÁSICA DA MEDULA ESPINHAL

O sistema nervoso tem origem ectodérmica. Após a etapa de fechamento do tubo neural, a medula espinhal continua individualizada caudalmente durante o processo de segmentação do tubo neural, onde o encéfalo será dividido em prosencéfalo, telencéfalo e diencéfalo. As células neuro-epiteliais dão origem aos neuroblastos, que formarão a camada do manto (zona envolta da camada neuro-epitelial) e uma camada mais externa, chamada camada marginal. A camada do manto forma a substância cinzenta da medula espinhal, enquanto a camada marginal contém fibras nervosas que emergem dos neuroblastos na camada do manto. As duas camadas são separadas pelo *sulco limitans*, que marca o limite entre as duas regiões. No processo de elevação da placa neural surgem grupos de células ao lado das pregas neurais: cristas neurais. As células da crista neural migram lateralmente e originam os gânglios sensitivos (gânglios da raiz dorsal).

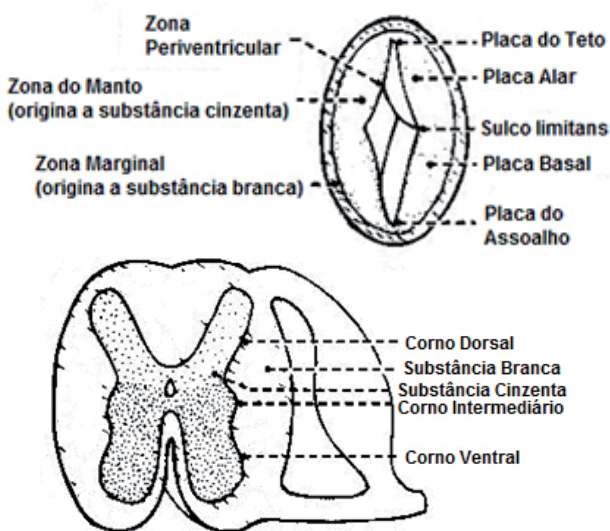
Figura 4 - Segmentação embrionária



Considerando-se o seu formato circular, a porção externa da medula espinal é formada por substância branca, enquanto na porção central, com formato de H (Figura 5) localiza-se a substância cinzenta. A substância branca pode ser dividida em 3 funículos: posteriores, laterais e anteriores. Cada funículo é formado por tratos ascendentes e descendentes. Cada trato é geralmente nomeado partindo-se de sua origem e interpondo-se o seu destino. O trato córtico-espinal é assim chamado, pois se origina no córtex cerebral e termina na medula espinal. Quando passa pelo funículo lateral, recebe o nome de trato córtico-espinal lateral e, anteriormente, trato córtico-espinal anterior.

A substância cinzenta pode ser dividida em 10 lâminas / camadas ou em 4 partes: anterior ou corno ventral (onde se localizam os neurônios motores ou motoneurônios; lâminas VIII, IX e parte da VII), posterior ou corno dorsal (ou seja, uma porção sensitiva; lâminas I - VI), zonas intermediárias (neurônios associativos; lâmina VII), e cornos laterais (ou seja, parte da zona intermediária, presente no tórax e segmentos lombares, onde neurônios simpáticos estão localizados).

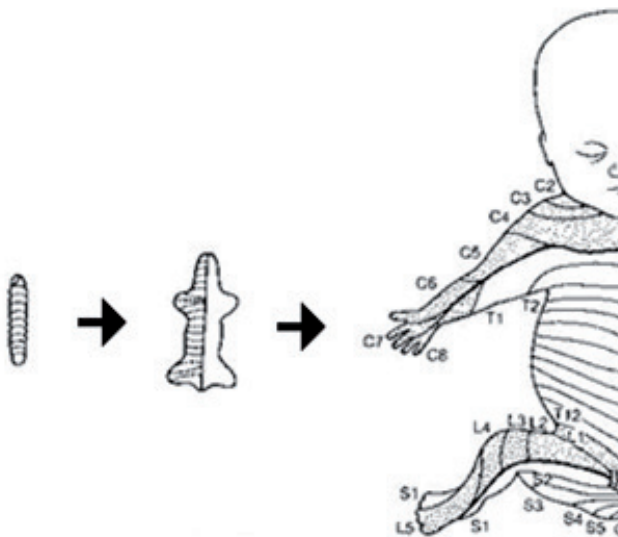
Figura 5 - Etapas do desenvolvimento da medula espinal



Fonte: Elaborada pelos autores.

Podemos considerar que os neurônios da substância cinzenta da medula espinhal também são organizados em núcleos. A substância gelatinosa é um dos núcleos sensitivos que se estendem ao longo de toda a medula espinhal e recebem estímulos dolorosos. Outros núcleos, tais como o núcleo dorsal de Clarke, estão presentes apenas em alguns segmentos medulares. Conforme mencionamos anteriormente, as porções altas da medula cervical são bastante diferentes do restante da medula, albergando uma estrutura histológica semelhante às porções inferiores do bulbo, incluindo a presença da formação reticular, que não engloba o sistema reticular ativador ascendente. Dos diversos níveis medulares partem fibras motoras que irão inervar os músculos nos vários miótomos, além de receber impulsos sensitivos dos respectivos territórios também de modo organizado, conforme pode ser observado abaixo (ver Figura 6).

Figura 6 - Desenvolvimento dos somitos a partir do tubo neural



C: Cervical; T: Torácico; L: Lombar; S: Sacral.

Fonte: Elaborada pelos autores.

TRATOS MEDULARES LONGOS - TOPOGRAFIA DAS VIAS ASCENDENTES E DESCENDENTES

A medula espinhal funciona como importante elemento de ligação entre estruturas encefálicas e fibras periféricas.

Vias Descendentes Medulares

Tratos motores: trato córtico-espinhal

O trato córtico-espinhal (TCE) é o maior e o mais importante trato descendente motor, originando-se do córtex cerebral e sendo formado por mais de 1 milhão fibras (700.000 são mielinizadas, 90%, com um diâmetro de 1-4 mm). Suas fibras se originam de neurônios das lâminas V e VI do córtex cerebral nos giros pré-central (chamado de córtex motor primário, área 4 de Brodmann), córtex pré-motor (área 6), giro pós-central (áreas 1, 2, 3 e 3b) e córtex parietal adjacente (área 5). Apenas uma pequena parte do TCE tem origem no córtex motor primário, onde se localizam as 34.000-40.000 células de Betz em cada hemisfério (área de Brodmann 4). No entanto, a maioria dos axônios de maior calibre do TCE (10-20 mm) se origina do córtex motor primário.

Fibras do TCE surgem a partir de células dispostas em faixas corticais de diferentes tamanhos. Seus axônios convergem na corona radiata, entram pela cápsula interna, e descem em direção ao diencefalo, formando em seguida os pendúculos cerebrais (*crus cerebri*) no mesencefalo. Na base da ponte essas fibras conferem a essa área um formato bem protuso. No bulbo os TCE (bilateralmente) formam as chamadas pirâmides bulbares, onde ocorre a decussação da maioria das fibras do TCE (daí o nome alternativo de trato piramidal para o TCE). Na junção do bulbo com a medula espinhal, o TCE ainda apresenta decussação incompleta de suas fibras (aproximadamente 75-90% das fibras estão decussadas nessa região). As fibras descem então pelo funículo lateral formando o TCE lateral. Essa parcela pequena de axônios que desce ipsilateralmente forma o trato córti-

co-espinal anterior (TCE anterior), sendo assim chamado porque cursa pelo funículo anterior da medula espinal.

As fibras do TCE lateral cursam através do funículo lateral, medialmente ao trato espinotalâmico posterior e lateralmente em relação ao fascículo proprius. Os axônios do TCE lateral terminam fazendo sinapse com neurônios motores do tipo alfa e mais comumente com interneurônios das lâminas IV, V, VI e VII. O TCE lateral, diminui de tamanho na medula espinal em níveis mais caudais (em virtude das sinapses terminais para os membros superiores), e as fibras atingem a parte posterior (dorsal) da superfície da medula espinal. Fibras originadas do TCE oriundas do córtex pré-central terminam principalmente nas lâminas medulares VII e IX.

Fibras do TCE anterior (também conhecido como “feixe de Turk”) descem ipsilateralmente na medula espinal, dentro do funículo anterior. O TCE anterior é mais desenvolvido em humanos e macacos do que em outros animais. A maioria de suas fibras decussam nos níveis cervicais, terminando bilateralmente sobre os neurônios da lâmina VII. As fibras do TCE anterior modulam principalmente neurônios motores que inervam os músculos proximais do pescoço e dos braços.

Finalmente, fibras de fino calibre que cursam ipsilateralmente pelas porções anteriores do funículo lateral formam o chamado trato córtico-espinal ântero-lateral. Essas fibras terminam na substância cinzenta intermediária e no corno posterior.⁶

Tratos descendentes com origem no tronco encefálico

Além do TCE, outros tratos descendentes motores (originados no tronco encefálico) cursam pela medula espinal. Essas vias descendentes estão envolvidas principalmente no controle do tônus postural, através da regulação de movimentos antigravitacionais.

O chamado trato teto-espinal se origina de neurônios das camadas profundas do colículo superior, cruzando ao redor da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, fazendo parte do fascículo longitudinal medial no bulbo. O referido trato desce pelo funículo

anterior, próximo à fissura mediana anterior, somente através dos níveis cervicais. Suas fibras terminam fazendo sinapses com interneurônios nas lâminas VII, VIII, e partes da lâmina VI. Eles controlam movimentos posturais reflexos em respostas a estímulos visuais e, possivelmente, a estímulos auditivos.

O trato rubro-espinhal origina-se a partir dos neurônios magnocelulares (pelo menos em primatas) no núcleo vermelho do mesencéfalo e atravessa a decussação tegumentar ventral. A estimulação do núcleo vermelho causa excitação de neurônios motores do tipo alfa, desencadeando flexão motora contralateral e inibição da resposta de extensão regulada por neurônios motores do tipo alfa. As fibras são organizadas somato-topicamente e terminam na metade lateral das lâminas V, VI e nas porções dorsal e central da lâmina VII. As fibras do trato rubro-espinhal controlam principalmente o tônus muscular dos grupos musculares flexores.

Tratos vestibulo-espinhais se originam a partir dos núcleos vestibulares laterais (ou seja, do chamado núcleo de Deiter) e descem bilateralmente pela parte anterior do funículo lateral. As fibras apresentam organização somato-tópica e terminam nas lâminas IX, VII e VIII, principalmente nos segmentos cervicais e lombares inferiores. Sua função é de facilitar reflexos da medula espinhal e do tônus muscular. A destruição dos tratos vestibulo-espinhais elimina a descerebração. Estímulos excitatórios vestibulo-espinhais estão presentes em repouso e durante a locomoção. Suas fibras, originadas no núcleo vestibular medial do fascículo longitudinal medial, continuam no funículo anterior e modulam os neurônios motores cervicais.

Dois tratos retículo-espinhais se originam no tegmento da ponte e da medula espinhal. O trato retículo-espinhal pontino tem sua origem no *nucleus reticularis pontis caudalis pontis* e *oralis*. Eles cursam ipsilateralmente de modo quase completo na porção medial do funículo anterior. Eles produzem principalmente excitação monossináptica e polissináptica axial (mais fortemente) e excitação para os músculos dos membros.

Os fascículos longitudinais mediais cursam na porção posterior do funículo anterior e se originam em diferentes níveis do tronco

encefálico. Eles formam um trato bem definido somente na medula espinhal cervical, mas cursam até a região sacral. Eles inibem os neurônios motores cervicais superiores e regulam a posição da cabeça. Fibras chamadas de fastígio-espinhais atravessam a linha média e se projetam para vários níveis da medula espinhal cervical, descendo na parte ventral do funículo lateral. Sua importância no controle motor é em grande parte desconhecida.

Vias Ascendentes Medulares

Os impulsos sensitivos periféricos cursam pela medula espinhal através de duas grandes vias de processamento sensitivo: 1. Sistema espino-talâmico; 2. Sistema coluna dorsal-lemnisco medial. Um sumário dos dois sistemas pode ser observado na figura 7 e no sumário do final da presente seção. O primeiro sistema carrega sensação de tato protopático (grosseiro), dor e temperatura. O segundo sistema é responsável pela transmissão do tato epicrítico (discriminativo), propriocepção (ou senso de posição) e vibração.

Neurônios pseudo-unipolares dos gânglios da raiz dorsal são os neurônios de primeira ordem do primeiro sistema (espino-talâmico). Impulsos das chamadas terminações nervosas livres são carregados por fibras pouco mielinizadas (a delta e / ou tipo II) ou amielínicas (tipo C ou III), que inicialmente formam o chamado fascículo dorsolateral (também conhecido como trato de Lissauer). Cada axônio se bifurca em ramos ascendentes e descendentes, que cursam por 1-2 segmentos e, em seguida, se projetam em ramos colaterais, que fazem sinapse no corno dorsal ipsilateral (lâminas I-VI). Neurônios localizados na lâmina II (ou seja, substância gelatinosa) parecem modular a função das lâminas III e IV, alterando a transmissão dos impulsos sensitivos inicialmente projetados (primários). Eles recebem projeções da formação reticular do tronco encefálico periventricular e da substância cinzenta periaquedutal e núcleo da rafe magnus. Os corpos celulares dos segundos neurônios desse sistema estão localizados no núcleo marginal (lâmina I) e *nucleus proprius*. Os axônios dos neurônios de segunda ordem cruzam na

comissura branca ventral (apenas anterior ao canal central). Eles em seguida, ascendem no trato espinotalâmico lateral, fazendo sinapse no núcleo talâmico ventro-pósterolateral (VPL) contralateral. As fibras do trato espinotalâmico são organizadas somato-topicamente: fibras sacrais estão localizadas lateralmente; lombares, torácicas e cervicais medialmente. Neurônios de terceira ordem localizados no VPL talâmico originam axônios que cursam na parte posterior do ramo posterior da cápsula interna, terminando no córtex somato-sensitivo primário e secundário. Um trato espinotalâmico anterior ascende nos funículos anterior e ântero-lateral, originando-se principalmente na lâmina VII e projetando-se para a substância cinzenta periaquedutal e núcleos talâmicos intralaminares. Ele carrega impulsos de dor pouco localizada (crônica). Seus ramos colaterais também fazem sinapse na formação reticular bulbar. Fibras espinoreticulares também fazem sinapse em áreas próximas, dando origem a projeções retículo-talâmicas multissinápticas, que ativam múltiplas áreas do córtex cerebral. Estas fibras talamo-mediais estão envolvidas com a excitação, atenção e aspectos motivacionais e afetivos da percepção da dor.

Os receptores para a propriocepção são os fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi, enquanto a vibração é responsabilidade dos corpúsculos de Vater-Paccini e o tato discriminativo, responsabilidade dos corpúsculos de Meissner. As sensações processadas pelo sistema coluna dorsal-lemnisco medial são transportadas por fibras grossas, mielinizadas (tipo IA). Existem algumas evidências experimentais que indicam um possível papel desse sistema também no processamento da dor visceral.⁵ Os corpos celulares dos neurônios pseudo-unipolares (de primeira ordem) se encontram nos gânglios da raiz dorsal, fora do parênquima medular. Os impulsos entram pela coluna dorsal e cursam ipsilateralmente até atingir os núcleos grácil e cuneiforme no bulbo, onde farão sinapse com o segundo neurônio. Após essa sinapse, haverá decussação e formação do lemnisco medial, que ascenderá pelo tronco encefálico até atingir o tálamo, onde farão uma nova sinapse, com neurônio de terceira ordem, localizado no núcleo talâmico ventroposterolateral (VPL).

Axônios oriundos desses neurônios de terceira ordem cursam pela porção posterior do ramo posterior da cápsula interna, terminando no córtex somato-sensitivo primário e secundário (giro pós-central e/ou áreas de Brodmann 1-3).

Sistema cordonal posterior (colunas dorsais) (propriocepção consciente, vibração e tato epicrítico)

1. Receptores encapsulados na pele (corpúsculos de Meissner e Paccini) e no sistema músculo-esquelético (fusos musculares e órgãos tendinosos de Golgi).

2. Axônios ascendem perifericamente (corpos celulares nos gânglios da coluna dorsal) e entram na medula espinhal pela divisão medial das raízes dorsais.

3. Ascensão ipsilateral pela coluna dorsal pelos fascículos grácil (membros inferiores) e cuneiforme (membros superiores).

4. Sinapse no núcleo grácil e cuneiforme no bulbo (junção bulbo-cervical).

5. Decussação.

6. Ascensão no tronco formando o Lemnisco medial.

7. Tálamo (núcleo ventral posterior).

8. Giro pós-central (córtex parietal).

9. Córtices de associação unimodal e polimodal.

Sistema espinotalâmico ventrolateral (dor, temperatura e tato protopático).

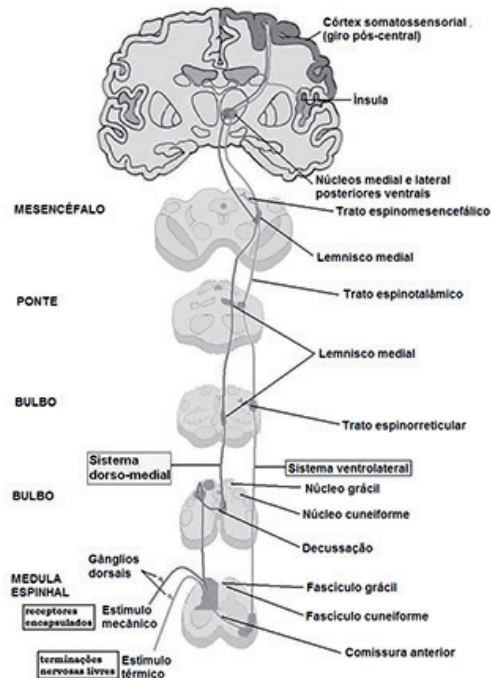
1. Receptores de terminação livre, espalhados na pele, vísceras e aparelho esquelomotor.

2. Axônios mielinizados (fibras A-delta) e não mielinizados (fibras tipo C) ascendem perifericamente (corpos celulares nos gânglios da coluna dorsal) e entram na medula espinhal pela divisão lateral das raízes dorsais.

3. Na entrada lateral das fibras os tratos se dividem em ramos horizontais, ascendentes e descendentes (trato de Lissauer).

4. Sinapse dos axônios no nível do segmento de entrada ou em 1 ou 2 níveis acima ou abaixo no núcleo dorsomarginal, substância gelatinosa ou núcleo próprio com o segundo neurônio.
5. Decussação na comissura anterior (ventral).
6. Ascensão via trato espinotalâmico ventrolateral.
7. Trato paleo-espinotalâmico: sinapse nas porções mediais do tronco encefálico, projeções para o tálamo medial e depois para o córtex frontal (giro do cíngulo), ínsula e outras áreas límbicas.
8. Trato neo-espinotalâmico: sinapse nas porções mediais do tronco encefálico, projeções para o tálamo posterior ventral e posteriormente córtex somestésico (giro pós-central, lobo parietal).
9. Córtices de associação unimodal e multimodal.

Figura 7 - Ilustração das vias somato-sensitivas



Fonte: Elaborada pelos autores.

Tratos espino-cerebelares

Tratos espinocerebelares dorsais estão localizados no funículo lateral da medula espinhal e ascendem ipsilateralmente em direção ao vérmis do lobo cerebelar anterior, entrando no cerebelo através do pedúnculo cerebelar inferior. Este trato se origina a partir do Núcleo dorsal de Clarke, que forma uma coluna de neurônios na parte medial da lâmina VII de C8 a L2. Ele recebe aferentes diretamente de aferentes colaterais do trato grácil lombossacral. Ele carrega sensações referentes a propriocepção inconsciente (posição muscular e tônus) dos membros inferiores.

Impulsos semelhantes dos membros superiores são carregados através do trato cuneiforme com sinapse diretamente no acessório cuneato no bulbo. Em seguida, dá origem ao tracto cuneocerebelar, que entra através do pedúnculo cerebelar inferior para alcançar os paravermis do lóbulo anterior do cerebelo.

Um pequeno trato espinocerebelar ventral também existe nos seres humanos. Ele envia impulsos referentes a situação do tônus das vias descendentes sobre os neurônios motores da medula espinhal. Seus neurônios estão espalhados no corno anterior e zona intermediária da medula, e fazem decussação na medula espinhal. Eles entram no cerebelo através do pedúnculo cerebelar superior.

Sistema próprio-espinhal medular

Este sistema é responsável pela integração de diferentes segmentos da medula espinhal durante a execução de movimentos complexos. Ele inclui três grupos de neurônios intra-espinhais:

- Neurônios próprio-espinhais longos: originam os axônios que ascendem e descem pelo fascículo proprius anterior para todos os níveis da medula espinhal, influenciando os neurônios motores mediais, que auxiliam os músculos mediais bilaterais;
- Neurônios próprio-espinhais intermediários: originam os axônios curtos, que cursam pela porção lateral do fascículo

- proprius e modulam os neurônios motores que influenciam na atividade dos músculos proximais dos membros;
- Neurônios próprio-espinhais curtos: estão localizados apenas nos plexos cervical e lombossacral; seus axônios cursam através de diferentes segmentos no funículo proprius lateral e modulam principalmente os músculos distais dos membros;

VIAS AUTONÔMICAS, CONTROLE DA MICÇÃO E DAS FUNÇÕES SEXUAIS

Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático estão localizados na coluna celular intermédio-lateral (lâmina VII), que se encontra na face lateral da substância cinzenta em níveis T1-L3.

Fibras pré-ganglionares cursam pelas raízes ventrais, pelos ramos brancos dos nervos espinhais (mielinizados) e terminam fazendo sinapses com neurônios nos vários gânglios paravertebrais simpáticos em diferentes níveis. Sua neurotransmissão é colinérgica. Neurônios pós-ganglionares, com corpos celulares localizados nos gânglios para e pré-vertebrais, em seguida cursam pelos diversos nervos espinhais e terminam em vários órgãos utilizando, na maioria dos casos, como seu neurotransmissor norepinefrina (exceto para adrenalina na medula adrenal, gânglio modificado e fibras colinérgicas simpáticas da pele).

Corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos sacrais estão localizados dentro e próximos ao núcleo intermédio-lateral de S2-S4. Fibras pré-ganglionares cursam pelas raízes ventrais, pelos ramos brancos dos nervos espinhais (mielinizados) e terminam fazendo sinapses com neurônios nos vários gânglios terminais próximos aos órgãos-alvo. Neurônios pós-ganglionares são colinérgicos e controlam a defecação, micção e ereção.

Controle neural da bexiga urinária

O trato urogenital é innervado por 3 grupos de nervos periféricos: sacral parassimpático, simpático lombar e nervos somáticos sacrais.

Neurônios pré-ganglionares parassimpáticos estão localizados na substância cinzenta intermédio-lateral (lâminas V-VII). A porção parassimpática sacral origina os nervos pélvicos, que representam a principal via excitatória para a bexiga vesical.

Neurônios pré-ganglionares simpáticos estão localizados na porção medial (lâmina X) e substância cinzenta lateral (lâminas V-VII) da medula lombar rostral. Vias simpáticas tóraco-lombares se originam de gânglios simpáticos da região lombar/sacral; eles inibem o detrusor (inervação beta) e excitam a base da bexiga e uretra (inervação alfa). A maior parte deles modula a função dos gânglios parassimpáticos (alfa-2 modula a inibição e alfa-1, a excitação).

Eferências somáticas inervam os músculos estriados uretrais e são originários do corno lateral na região ventral-lateral, de um núcleo circunscrito, conhecido como núcleo de Onuf (ou também Onufrowicz).

Vias aferentes A-alfa e C iniciam o reflexo da micção. Fibras A-alfa exibem resposta gradativa à distensão passiva, enquanto as fibras C têm um limiar muito maior, sendo ativadas pela inflamação e estímulos nocivos. Plenitude vesical é detectada por receptores na parede vesical, que enviam impulsos através dos nervos parassimpáticos sacrais. Tais impulsos atingem o córtex por intermédio dos tratos espinotalâmicos.

A sensação de que a micção é iminente é carregada por receptores localizados no trígono da bexiga e ascendem pelo sistema dorsal da coluna.

A urina é armazenada, quando o músculo do esfíncter uretral externo (somático) e do músculo esfíncter interno da uretra (simpático) são contraídos e quando o músculo detrusor e a atividade parassimpática sacral são inibidos pela atividade do sistema nervoso simpático.

A atividade do sistema nervoso simpático provoca atividade inibitória tônica para a bexiga e atividade excitatória para a uretra. Durante a micção, vias descendentes originárias do centro pontino da micção inibem a atividade do esfíncter externo da uretra, inibem a atividade simpática (inibição do reflexo vesico-simpático), e estimulam a atividade parassimpática da bexiga e da uretra.

Inervação dos órgãos sexuais

Fibras do parassimpático sacral da medula espinhal inervam o tecido erétil do pênis e do clitóris; do músculo liso e do tecido glandular da próstata, uretra, vesículas seminais, vagina e do útero; e no sangue inervam vasos e epitélios secretores em várias estruturas. A função mais estudada foi a ereção peniana, começando com a observação de Eckhard em 1863 de que a estimulação dos nervos pélvicos determina ereção peniana em várias espécies. A ereção peniana é secundária à dilatação dos vasos sanguíneos do pênis, com o aumento do fluxo para o tecido cavernoso. O óxido nítrico (NO) é o principal mediador da ereção peniana em humanos.

VASCULARIZAÇÃO DA MEDULA ESPINHAL

A medula espinhal é irrigada por ramos descendentes das artérias vertebrais (artérias espinhais anteriores) e múltiplas artérias radiculares derivadas de vasos segmentares.

Artérias espinhais anteriores pareadas se unem para formar um vaso descendente único, a artéria espinhal anterior, que entra na fissura mediana anterior da medula espinhal e supre a irrigação dos dois terços anteriores da medula espinhal. Ela também origina ramos para as porções inferiores do bulbo. Da mesma forma que a artéria basilar, ela contém pequenos ramos penetantes e circunferenciais.

Dois artérias espinhais posteriores, cada uma suprindo a porção ipsilateral do sexto posterior da medula espinhal (ou combinada, o terço posterior). Elas recebem contribuição das artérias radiculares posteriores e formam 2 canais plexiformes longitudinais localizados na proximidade da zona de entrada da raiz dorsal.

Artérias radiculares são derivadas de vasos segmentares (e.g., artérias ascendentes cervicais, cervicais profundas, intercostais, lombares e sacrais) que passam pelos foramens intervertebrais e originam as artérias radiculares anteriores e posteriores. Artérias radiculares segmentares suprem a irrigação de raízes e artérias segmentares radículo-espinhais que irrigam as raízes e medula espinhal.

Comumente, algumas artérias segmentares radículo-espinhais grandes estão presentes, incluindo a artéria de Adamkiewicz (ou artéria da intumescência lombar), que é mais calibrosa que as demais. Ela se origina usualmente entre T9 e T12 (em 75% dos casos) e supre o terço inferior da medula espinhal.

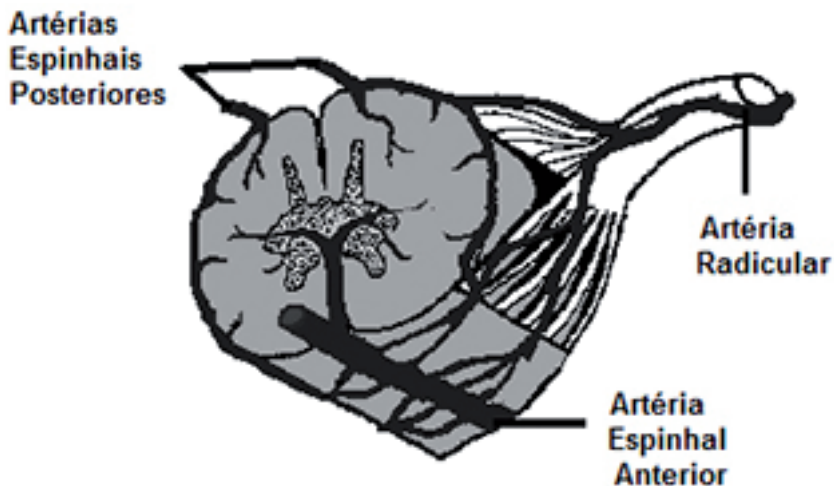
Onde as 2 artérias radiculares anteriores atingem o mesmo nível na medula espinhal, uma configuração em forma de diamante se desenvolve. A distância entre as artérias radiculares é maior nos segmentos das artérias torácicas espinhais. A oclusão de uma artéria radicular torácica pode comprometer significativamente a circulação nessa área. Portanto, o segmento torácico superior (T1-4) e o segmento de L1 são particularmente vulneráveis a insultos vasculares.

A distribuição da drenagem venosa da medula é semelhante ao padrão arterial. Troncos longitudinais anteriores consistem de veias ântero-medianas e ântero-laterais. Veias dos sulcos drenam nas porções ântero-medianas da medula espinhal. Posteriormente, troncos venosos longitudinais drenam os funículos posteriores. Os plexos venosos vertebrais (i.e., plexos venosos epidurais) estão localizados entre a dura-máter e o periósteo vertebral, consistindo de dois ou mais canais anteriores e posteriores, e canais longitudinais que estão interconectados em múltiplos níveis do clivo até a região sacral.

Em cada espaço intervertebral existem conexões com veias torácicas, abdominais, intercostais e com plexos venosos. Essas veias espinhais não têm válvulas, e o sangue passa diretamente para a circulação venosa sistêmica. A continuidade dos plexos venosos com o plexo prostático é provavelmente a via onde células neoplásicas prostáticas metastatizam.

Avanços nos exames de angio-ressonância magnética nuclear vêm permitindo a avaliação e visualização de vasos normais e anormais da medula espinhal, incluindo a artéria de Adamkiewicz, além da diferenciação de artérias e veias.¹ Essas técnicas irão melhorar o diagnóstico de várias doenças que afetam o suprimento vascular medular (ver capítulo IX).

Figura 8 - Vascularização da medula



Fonte: Elaborada pelos autores.

BIBLIOGRAFIA

1. BACKES, W. H.; NIJENHUIS, R. J. Advances in spinal cord MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.*, v. 29, n. 4, p. 619-631, 2008.
2. DEMYER, W. *Neuroanatomy*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997.
3. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. Topographical and functional anatomy of the spinal cord. *Medscape*. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1148570-overview>>. Acesso em: 22 mar. 2013.
4. INABA, K. et al. Clinical Examination Is Highly Sensitive for Detecting Clinically Significant Spinal Injuries After Gunshot Wounds. *J Trauma.*, v. 29, abr. 2011.
5. PALECEK, J. The role of dorsal columns pathway in visceral pain. *Physiol Res.*, v. 53, p. 125-130, 2004. Suplemento 1.

6. PARENT, A. *Carpenter's Human Neuroanatomy*. 9. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
7. TUBBS, R. S. et al. Clinical anatomy of the C1 dorsal root, ganglion, and ramus: A review and Anatomical Study. *Clin Anat.*, v. 20, p. 624-627, 2007.

HISTÓRICO, EPIDEMIOLOGIA, MODELOS ANIMAIS E FASES DA INJÚRIA MEDULAR

*Francisco de Assis Aquino Gondim
José Ronaldo Vasconcelos da Graça
Paulo Roberto Lacerda Leal*

HISTÓRICO, IMPORTÂNCIA E EPIDEMIOLOGIA DO TRAUMATISMO RAQUIMEDULAR

A cada ano, milhares de indivíduos de todas as faixas etárias, mas especialmente jovens, são acometidos por doenças da medula espinhal de diversas etiologias. O traumatismo raquimedular (TRM) representa um dos mecanismos de injúria medular mais frequente, resultando de eventos catastróficos e inesperados, com importantes repercussões motoras, sensitivas, autonômicas e psicológicas, pelo restante de suas vidas. As diferentes complicações médicas variam de acordo com a fisiopatologia e sítio da lesão medular.^{12,20} Disautonomias graves são mais prevalentes após lesões traumáticas.²⁰ A qualidade de vida em geral é mais comprometida em indivíduos desempregados, nos períodos iniciais pós TRM e brasileiros (comparativamente com habitantes dos EUA, Canadá, Austrália, África do Sul e Israel).¹²

Historicamente, a Primeira Guerra Mundial serviu como grande experimento natural, onde foram realizadas as primeiras grandes observações clínicas dos efeitos do TRM, em razão do número elevado de indivíduos acometidos, praticamente nunca antes observado

na história humana. Mortalidade de 80% nas primeiras semanas era regra, em grande parte resultando de infecções urinárias e provenientes de escaras. Praticamente só sobreviviam vítimas de lesões parciais.⁸

Os avanços da Medicina do século XX, com a introdução da antibioticoterapia, terapia intensiva e melhores cuidados de enfermagem e fisioterapia, modificaram bastante o quadro, a partir da Segunda Guerra Mundial.²⁵ Atualmente constata-se uma reversão marcante da sobrevida. Em serviços especializados, espera-se que 94% dos pacientes sobrevivam ao primeiro internamento hospitalar.⁸

Estatísticas na Holanda mostraram, em 2010, incidência estimada de 14/milhão/ano, incidência que diminui para 11,7 se forem incluídos somente pacientes que sobreviveram à fase aguda de TRM.²³ Estatísticas americanas recentes mostram uma incidência de 40 casos/1.000.000 de indivíduos, ou seja 12.000 casos/ano somente nos EUA.²² Presume-se, entretanto, que a incidência seja bem maior, já que as estatísticas não incluem indivíduos que morreram no local do acidente. Estima-se que em 2013, existia nos EUA uma população entre 238.000 e 332.000 indivíduos, cuja sobrevida aumenta a cada dia.^{1,7} Mundialmente, a incidência varia de 15 a 40 casos/1.000.000 de indivíduos.^{8,19,24}

Nos EUA, os custos com o manejo de pacientes tetraplégicos com lesão entre a primeira e a quarta vértebras cervicais (C1-C4) foram estimados em 2013 em US\$1.044.197,00 no primeiro ano e aproximadamente US\$181.328,00 para cada ano subsequente.²² Estimativas americanas sobre os gastos totais (do momento da lesão até a morte) mostram valores de US\$4.633.137,00 para indivíduos com 25 anos de idade no momento da lesão e US\$2.546.294,00 para indivíduos com mais 50 anos de idade no momento da lesão.²² Verbas para os programas de reabilitação, perda da produtividade do indivíduo para a comunidade e para a família, elevada incidência, especialmente em jovens, com posterior incapacitação para o trabalho, tornam o “prejuízo” incalculável. No total, o impacto econômico americano foi estimado em aproximadamente 4 bilhões de dólares por ano, em 1990.³⁷

Em países desenvolvidos persistem, durante os últimos 20 anos, como principais causas, os acidentes em veículos motorizados (36,5%), seguidos por quedas (28,5%), atos de violência (14,3%) e participação em esportes (9,2%).⁸ Cerca de 80,7% das vítimas são do sexo masculino e a idade média é 42,6 anos, tendo havido aumento correspondente ao envelhecimento da população nos EUA.²² O padrão de lesão mais comum nos EUA é o de tetraplegia incompleta (40,6%), seguido por paraplegia incompleta (18,7%), paraplegia completa (18%) e tetraplegia completa (11,6%).²²

A expectativa de vida encontra-se gravemente diminuída após lesões medulares, apesar da melhoria significativa dos cuidados médicos. Recentes avanços no manejo das complicações urológicas fizeram que pneumonia e septicemia destaquem-se atualmente como principais causas de mortalidade em pacientes com TRM nos EUA. Dada a ausência de terapias eficazes para o tratamento da injúria, capazes de reverter os danos aos axônios e corpos celulares de modo significativo, torna-se mandatório o desenvolvimento de terapias capazes de minimizar as complicações clínicas e também restaurar a saúde, o bem-estar, a independência e a produtividade do paciente com TRM.

PROGRESSÃO E FISIOPATOLOGIA EVOLUTIVA PÓS-INJÚRIA MEDULAR

“Difícilmente se pode presenciar um fenômeno mais impressionante na fisiologia do sistema nervoso. Não há movimento de resposta nos membros flácidos, mesmo em caso de poder produzir-se o reflexo rotuliano, exceto talvez uma fraca e trêmula adução ou flexão do polegar ou do primeiro artelho, só conseguida com injúrias de caráter extremo. Embora se possa dizer que o polegar e o indicador constituem, no campo sensitivo do membro, aquilo que a delicada mancha amarela representa na retina, um ferro quente espetado

no polegar, no indicador ou na palma, é um estímulo absolutamente impotente, podendo apenas chegar a provocar uma débil flexão do polegar. O esmagamento de um dedo não tem um efeito maior. Mesmo um nervo aferente tão grande como o safeno interno, que contém cerca de cinco mil fibras nervosas sensitivas, quando se lhe aplicam eletrodos e se faz por ele passar uma corrente elétrica – o que é absolutamente insuportável – na língua não produz resposta, nem provavelmente um mínimo movimento. Em todo o nervo poplíteo, representante de uma área sensível da pele que inclui toda a planta e grande parte dos lados da perna, a faradização, insuportável, quando aplicada ao membro normal, pode ser aplicada sem provocar maior resposta. Torna-se difícil imaginar uma situação de bloqueio ou de torpor mais impassível: a sua profundidade de negação assemelha-se à que caracteriza, num exame superficial, o envenenamento por clo-rofórmio. No entanto, a respiração continua absolutamente normal, passando-se aproximadamente o mesmo com a circulação.”²⁹

O texto acima foi escrito por Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952), laureado com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1932, e resume sua perplexidade diante da observação dos efeitos imediatos da transecção medular em macacos, durante o chamado *Choque Espinhal*.

De suas importantes observações, iniciadas no final do século XIX e que perduraram durante várias décadas, provém o conceito de que a depressão / abolição de reflexos medulares abaixo do segmento atingido resulta da súbita retirada da influência, predominantemente facilitatória, de vias supra-medulares descendentes.^{3,28} A maior duração e exuberância do choque espinhal em espécies “mais evoluídas” (primatas) gerou a hipótese de que a depressão de vias filogeneticamente “mais evoluídas” seria o mecanismo preponderante.³ A seguir analisaremos a fisiopatologia da progressão da injúria medular.

A- fisiopatologia da injúria medular e choque espinhal

Trauma raquimedular (TRM) tipicamente leva a uma combinação de sinais e sintomas resultantes da injúria imediata (primária)

e secundária.³⁰ O trauma mecânico inicial é secundário a forças de tração e compressão e leva a uma cascata de eventos, descrita a seguir.^{13,19} Compressão direta dos elementos neurais por fragmentos ósseos, discos e ligamentos causa lesão do sistema nervoso central e periférico. Lesão dos vasos sanguíneos também determina isquemia. Ruptura de axônios e de membranas celulares neurais também ocorre. Micro-hemorragias ocorrem em questão de minutos na substância cinzenta central e progridem durante as horas seguintes. Distensão da medula por intumescência ocorre em minutos e resulta na ocupação total do canal medular ao nível da injúria, bem como isquemia secundária. Perda da auto-regulação e hipotensão secundária à perda do tônus simpático contribuem para exacerbar a lesão isquêmica.

Imediatamente após a injúria medular, os efeitos sistêmicos das lesões medulares, principalmente altas, ocasionam uma hipotensão por supressão do tônus simpático e uma redução da frequência cardíaca (bradicardia), além de diminuição do débito cardíaco.³³ Além dessas alterações, há o aparecimento de distúrbios ventilatórios, que provocam diminuição da oxigenação sanguínea, o que, por conseguinte, facilita a hipoperfusão com isquemia relativa a nível medular, agravando a lesão inicial.⁹

Localmente, as consequências imediatas do TRM são a hemorragia intramedular (predominante na substância cinzenta, cuja vascularização é rica e frágil), a ruptura da barreira-medular, e, em seguida, ocorre o aparecimento de isquemia por ruptura e trombose da microvascularização medular. Esta isquemia agrava-se pelo desencadeamento de edema e vasoespasmos, estendendo-se acima e abaixo do nível da lesão.⁵

Paralelamente, a estes distúrbios cárdio-respiratórios e vasculares, alterações neuroquímicas provocadas pelo TRM inicial vão se traduzir em modificações na liberação e na reabsorção de neurotransmissores, implicando os neurônios e a glia, bem como os receptores pré e pós-sinápticos. Estes distúrbios neuroquímicos podem também provocar desequilíbrio na oxirredução, facilitando a geração de fatores altamente tóxicos para os tecidos neurais, tais como as espécies reativas de oxigênio (OH^\cdot) e os radicais intermediários

reativos do azoto (NO), a liberação de fatores inflamatórios, como as citocinas, e as modificações do aporte normal de fatores tróficos.³²

Esquemáticamente, nas condições fisiopatológicas de isquemia, ocorre um aumento maciço da concentração extracelular de glutamato, principal neurotransmissor excitatório. O excesso de estimulação dos receptores glutamatérgicos aciona processos moleculares que determinam excitotoxicidade aguda: primeiramente, a estimulação de receptores AMPA provoca uma despolarização da membrana com entrada de Na^+ e H_2O e uma saída de Cl^- , provocando, em seguida, aumento na inibição do Mg^{2+} , uma ativação dos receptores NMDA, com entrada maciça de cálcio no interior celular, uma liberação subsequente de Ca^{2+} provenientes dos estoques intracelulares e uma perda da homeostase do cálcio. O aumento do cálcio intracelular provoca uma ativação de enzimas Ca^{2+} -dependentes, tais como a fosfolipase A2 (responsável pela obstrução vascular), as calpaínas e a NO sintase (formação de radicais livres com peroxidação lipídica; oxidação de proteínas, degradação de ADN e desorganização do citoesqueleto) e as endonucleases (que degradam o ADN). Além disso, o fenômeno de isquemia/anóxia provoca depleção de adenosina trifosfato (ATP), conduzindo a uma desregulação de todos os mecanismos celulares ATP-dependentes de transporte ativo, com aumento de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e uma queda do ciclo energético celular. Todos estes fenômenos provocam, por fim, a morte neuronal.¹⁰

Nas fases seguintes, a reação inflamatória, a cicatrização e a desmielinização prevalecem. Estas reações iniciam-se logo após a produção de citocinas pró-inflamatórias. As células endoteliais produzem em seguida moléculas de adesão, permitindo aos neutrófilos de se fixarem sobre os receptores e de migrarem aos tecidos necrosados. O afluxo de macrófagos aparece logo em seguida. Os neutrófilos e macrófagos ativados, provenientes da periferia ou da micróglia, fagocitam os debrís celulares e induzem a uma importante reação oxidativa, que produz mais radicais livres. Diante desta presença de várias populações celulares ao nível da lesão e adjacências, ocorrerá progressão da lesão para os tecidos sãos circunvizinhos.

Apesar de avanços consideráveis nos domínios da biologia celular e molecular, a complexidade têmporo-espacial das alterações

fisiopatológicas pós-traumáticas sobre a medula espinhal continua não totalmente elucidada em seus aspectos mais fundamentais. A cinética das mudanças bioquímicas neurotóxicas, a interação celular e molecular do binômio neurônio/glia e a reorganização tecidual pós-traumáticas representam inúmeros alvos terapêuticos potenciais, convenientes ao estudo mais integrado.

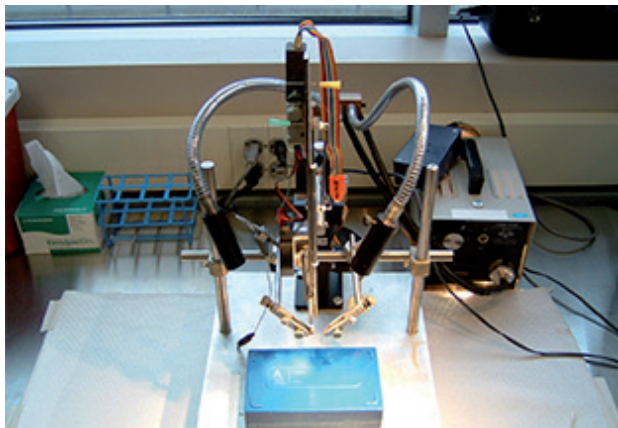
MODELOS ANIMAIS DE INJÚRIA MEDULAR

Diversos modelos experimentais de injúrias medulares foram desenvolvidos desde o início do século XX. Transecção medular completa raramente ocorre em humanos, mesmo quando se verifica perda completa da função medular nos segmentos caudais à lesão.³⁰ Transecção medular completa, portanto, não é comumente utilizada para o estudo de regeneração neural, pois a transecção determina a separação física das duas extremidades da medula espinhal, impedindo, assim, a regeneração dos neurônios, além de permitir a entrada de células estranhas.³⁰ Entretanto, inicialmente muitos estudos sobre as alterações autonômicas advindas de lesões medulares foram feitos nesse modelo, pois do contrário diversas variáveis, tais como regeneração e plasticidade neural, dificultariam a análise de tais complicações.

Uma das técnicas mais antigas buscando reproduzir a fenomenologia em humanos foi o modelo de queda de pesos controlados, introduzido inicialmente em cães e posteriormente tendo sido adaptado para outras espécies animais.² Subsequentemente outros modelos foram desenvolvidos, usando compressão medular por objetos, tais como parafina,²¹ bisturi,³⁴ cera de osso⁶ e clamp de Kocher,¹¹ entre outros. Tarlov introduziu um modelo de compressão extradural por balão, em cães.³¹ (Rivlin e Tator introduziram um modelo que utiliza clip de aneurisma.²⁶ Modelos em ratos parecem satisfatórios, visto que tais animais são capazes de tolerar os rigores das técnicas experimentais, são de baixo custo e facilmente disponíveis. Em 1989, um modelo de contusão em ratos foi desenvolvido por pesquisadores da New York University, conhecido como “NYU IMPACTOR.”³⁷ Em 1993, o Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) financiou um

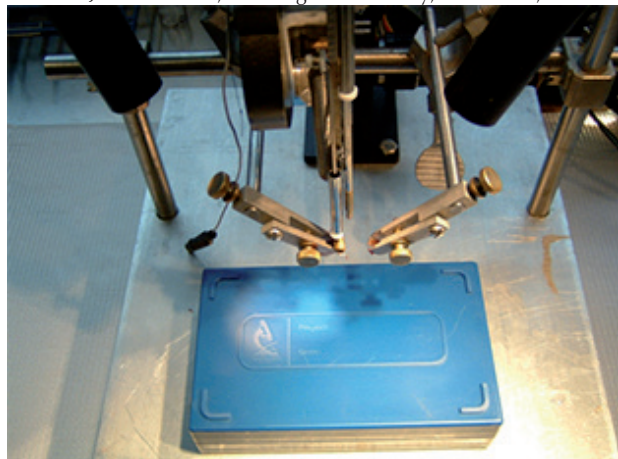
grande estudo, denominado MASCIS (Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study), realizado em oito laboratórios experimentais, visando validar e padronizar o modelo batizado como NYU IMPACTOR,³⁷ Uma foto do equipamento pode ser vista na Figura 1.

Figura 1 - NYU Impactor do Laboratório do Professor JW McDonald, Washington University, Saint Louis, Missouri



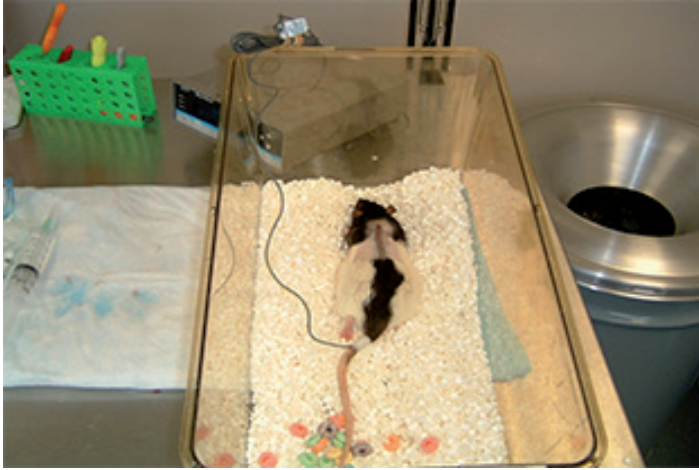
Fonte: Elaborada pelos autores

Figura 2 - Detalhes do equipamento NYU Impactor do Laboratório do Professor JW McDonald, Washington University, Saint Louis, Missouri



Fonte: fotografia de F. Gondim.

Figura 3 - Rato em recipiente de recuperação após lesão medular no Laboratório do Professor J. W. McDonald, Washington University, Saint Louis, Missouri



Fonte: fotografia de F. Gondim.

FASES EVOLUTIVAS DA INJÚRIA MEDULAR – CHOQUE ESPINHAL

Independente do modelo experimental, o termo *Choque Espinhal* aplica-se aos múltiplos fenômenos que acompanham a transecção anatômica ou fisiológica da medula espinhal, que resulta na perda ou depressão temporária de toda ou da maioria da atividade reflexa medular abaixo do nível da lesão, tendo sido descrito há mais de 150 anos por Hall.³ A morte precoce após a lesão induziu a designação errônea, inicial, de “permanente” extinção dos reflexos, preconizada por Bastian, na chamada lei de Bastian.³

Apesar de um século de estudos em laboratórios experimentais e pesquisa clínica sobre o tema, até o momento nenhuma teoria anatômica ou fisiológica explica totalmente esse intrigante evento, apesar de o entendimento sobre o assunto ter evoluído consideravelmente nos últimos anos, melhorando, assim, o manejo dos pacientes vítimas de tal condição.

A transecção anatômica ou fisiológica é condição *sine qua non* para o estabelecimento do choque espinal. Quanto mais acentuada, mais profundo o estado de choque, sendo que o segmento mais afetado é aquele mais próximo da lesão, guardando o mais distal alguma capacidade reflexa.³ Em seres humanos o evento dura dias ou semanas, prolongando-se se ocorrerem infecções ou escaras.³ Em animais de laboratório a duração do choque espinal é variada, sendo proporcional à “complexidade filogenética” do animal. Em ratos, os circuitos medulares simpáticos voltam a funcionar já no primeiro dia pós-injúria.

Para o melhor entendimento da fenomenologia autonômica do choque espinal é importante que se tenha em mente que a expressão sistema nervoso autônomo, usada por Langley para descrever a porção do sistema nervoso cujos corpos celulares localizam-se fora do Sistema Nervoso Central e que estaria envolvida na regulação de funções viscerais foi utilizado para descrever uma suposta “autonomia”, que na verdade foi fruto do limitado entendimento sobre as interações do SNC e vias descendentes sobre tais grupamentos neuronais.²⁷

Na verdade, a porção “central” do sistema nervoso autônomo consiste em uma complicada rede de estruturas interconectadas e capazes de gerar padrões de atividade neural autonômica, também conhecidos como *central autonomic pattern generators*.²⁷ Estudos recentes de neuroanatomia funcional, utilizando traçadores virais, identificaram “populações” de neurônios com atividade de *central autonomic pattern generators* no bulbo ventrolateral, na rafe bulbar rostral, na substância cinzenta periaqueductal e no hipotálamo.²⁷ A transecção medular torácica aguda e completa produz uma ruptura súbita do controle supraespinal sobre os centros autonômicos simpáticos (medula tóraco-lombar) e parassimpáticos (medula sacral). Na fase aguda, a síndrome da transecção medular completa em nível cervical alto consiste em insuficiência respiratória, quadriplegia, com ausência de reflexos nos membros inferiores e superiores, anestesia abaixo do nível da lesão, choque neurogênico (hipotermia, hipotensão – sem taquicardia compensatória –, perda do tônus dos esfíncteres retal e vesical, além de retenção urinária e intestinal). A perda súbita da modulação descendente leva a uma perda da ativi-

dade neuronal, que também decorre de alterações no balanço sináptico, levando a um predomínio da modulação inibitória.¹⁶ Redução da atividade simpática resulta em hipotensão, bradicardia, acúmulo de sangue nos membros inferiores e vísceras, ocasionando edema pulmonar e morte.^{18,36}

Em que pese a maior ênfase dada às alterações sobre as porções distais ao segmento lesado, sabe-se que as porções próximas deste também sofrem os efeitos imediatos da transecção, sendo estas alterações conhecidas como fenômeno de Schiff-Sherrington.²

Relatos em humanos descrevem uma depressão ascendente dos reflexos, perda transitória dos reflexos no membro superior, após lesões torácicas altas e alterações da excitabilidade reflexa nos membros inferiores, após lesões ao nível de L3.²

FASES EVOLUTIVAS DA INJÚRIA MEDULAR – FASE DE HIPERREFLEXIA

Ao final da fase de choque espinhal, os reflexos medulares retornam sempre de forma anormal, ou nunca retornam. Em geral, estabelece-se, então, uma nova etapa, a chamada fase de *Hiperreflexia*.

Durante a recuperação do choque espinhal retornam primeiramente – no cão e no gato – os reflexos motores e tendinosos profundos, seguidos pelos reflexos em resposta à distensão mantida e à extensão forçada.²⁹ No homem aparece um movimento trêmulo nos dedos dos pés, nas primeiras 48 horas pós-traumatismo, que não é modificado por estímulos externos.²⁹ Após 2 ou 3 semanas, a estimulação da pele determina movimentos fracos de flexão das extremidades. Posteriormente reaparecem os reflexos tendinosos e os flexores tornam-se mais poderosos e facilmente provocáveis, em grandes áreas cutâneas.²⁹

Nessa fase destaca-se o desenvolvimento de hiperreflexia somática, o aparecimento do sinal de Babinski e espasticidade, indicativos de lesões crônicas do trato piramidal. Tais achados parecem resultar do retorno desordenado da atividade dos neurônios motores medulares. Após a cessação súbita da mediação supramedular (choque espinhal), tais neurônios, agora não sujeitos à modulação dos cen-

tros superiores, estabeleceriam arcos reflexos medulares exacerbados, com resultante hiperreflexia.^{17,25}

Ainda durante a Primeira Guerra Mundial observou-se que esses vigorosos movimentos de flexão, conseqüentes à volta dos reflexos flexores, são muitas vezes acompanhados por adução das coxas, esvaziamento da bexiga e sudorese profusa nos dermatômos inervados abaixo da lesão. Tal condição, menos conhecida que a hiperreflexia somática, é denominada *Hiperreflexia Autônômica*, sendo também uma sequela significativa. O paciente apresenta, nesses eventos, picos hipertensivos após distensão da bexiga ou de alças intestinais ou estímulos cutâneos. Tal fenômeno foi descrito pela primeira vez em 1890 por Bowlby,⁴ seguindo-se relatos posteriores com sua completa descrição.^{14,15} Ele resulta (do mesmo modo que a hiperreflexia somática) da perda do controle supramedular sobre os centros simpáticos tóraco-lombares. Estímulos sensitivos carreados pelos feixes espinotalâmicos e cordões posteriores trafegam em direção ao tálamo, sendo bloqueados ao nível da lesão (na maioria das vezes cervical ou torácica alta, entre T5-T6) e determinando uma hiperatividade simpática generalizada produzida por disparos dos neurônios da porção intermédio-lateral da medula tóraco-lombar. Há uma súbita elevação da pressão arterial e espasmo arteriolar da pele e vísceras, ao nível da lesão. Com tal aumento da pressão arterial, barorreceptores no arco aórtico, corpos carotídeos e vasos encefálicos geram impulsos para o centro vasomotor, que em resposta originam dois arcos reflexos no tronco encefálico: 1- via núcleo dorsal motor do vago, estimulando receptores colinérgicos cardíacos, produzindo bradicardia; 2- inibitório descendente para as vias simpáticas na pele e circulação esplâncnica, que não atinge seu objetivo (exceto nas porções acima do nível da lesão medular), por causa da lesão medular.

FASES EVOLUTIVAS DA INJÚRIA MEDULAR – TERCEIRA FASE

Antes dos avanços no manejo dos pacientes com lesão medular, uma terceira fase evolutiva pós-injúria medular era comumente descrita, envolvendo uma falha gradual dos reflexos e desgaste

muscular. A morte do doente geralmente sobrevinha três anos após o traumatismo,²⁹ resultante da absorção tóxica das escaras de decúbito e de infecções urinárias, com conseqüente sepse. Atualmente, na maior parte dos casos, em vez disto tem-se uma fase de recuperação, na qual podem ser observados reflexos extensores acentuados, poderosos, em doentes que têm lesão transversal completa da medula espinal confirmada cirurgicamente.²⁹

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, A. R. Surgery of the experimental lesion of the spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *JAMA*, Philadelphia, v. 17, n. 11, 1911.
2. ALBIN, M. S.; HUNG, T. K.; BABINSKI, M. The patient with spinal cord injury. Epidemiology, emergency and acute care: advances in physiopathology and treatment. *Curr Prob Surg.*, v. 17, p. 190-204, 1980.
3. ATKINSON, P. P.; ATKINSON, J. L. Spinal shock. *Mayo Clin Proc.*, v. 71, p. 384-389, 1996.
4. BOLWBY, A. A. On conditions of reflexes in cases of injury to spinal cord; with special reference to indications for operative interference. *Med Chir Ter.*, v. 73, p. 317-325, 1890.
5. CHOI, D. W. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.*, v. 23, p. 1261-1276, 1992.
6. CRAIG, W. M. Pathology of experimental compression of the spinal cord. *Proc Staff Meeting Mayo Clin.*, v. 7, p. 680-692, 1923.
7. DE VIVO, M. J. et al. Spinal cord injury: rehabilitation adds life to years. *West J Med.*, v. 54, p. 602-606, 1991.
8. DITUNNO JÚNIOR, J. F.; FORMAL, C. S. Chronic spinal cord injury. *N Engl J Med.*, v. 330, p. 550-556, 1994.
9. DOHAN, E. J.; TATOR, C. H. The effect of blood transfusion,

- dopamine, and gamma-hydroxybutyrate on post-traumatic ischemia of spinal cord. *J Neurosurg.*, v. 56, p. 350-358, 1982.
10. FADEN AI et al. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*, v. 244, p. 798-800, 1989.
 11. FONTAINE, R ; MANDEL, P.; DANY, A. Étude du déséquilibre biochimique provoqué par les traumatismes médullaires. *Lyon Chir.*,v. 49, p. 395-408, 1954.
 12. GEYH, S. et al. Quality of life after spinal cord injury: a comparison across six countries. *Spinal Cord*. v. 51, n. 4, p. 322-326, abr. 2013.
 13. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. P. Spinal cord trauma and related disorders. *Medscape Journal*. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1149070-overview>>. Acesso em: 12 jan. 2011.
 14. GUTTMANN, L.; WHITTERIDGE, D. Effects of bladder distension on autonomic mechanism after spinal cord injuries. *Brain.*, v. 70, p. 361-404, 1947.
 15. HEAD, H.; RIDDOCH, G. Autonomic bladder, excessive sweating and some reflex conditions in gross injuries of spinal cord. *Brain.*, v. 46, p. 188-263, 1917.
 16. LLEWELLYN-SMITH, I. J.; WEAVER, L. C. Changes in synaptic inputs to sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury. *J Comp Neurol*, v. 2, n. 435, p. 226-240, 2001.
 17. MARSHALL, J. Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain.*, v. 77, p. 290-304, 1954.
 18. MATHIAS, C. J. et al. Cardiovascular control in recently injured tetraplegics in spinal shock. *Q J Med.*, v. 48, p. 273-287, 1979.
 19. MCDONALD, J. W; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. *Lancet*, v. 359, p. 417-425, 2002.

20. MCKINLEY, W. O.; TEWKSBURY, M. A.; GODBOUT, C. J. Comparison of medical complications following nontraumatic and traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.*, v. 25, p. 88-93, 2002.
21. MCVEIGH, J. F. Experimental cord crushes with special reference to the mechanical factors involved and subsequent changes in the areas of the spinal cord affected. *Arch Surg.*, v. 7, p. 573-600, 1923.
22. NATIONAL SPINAL CORD INJURY STATISTICAL CENTER. Spinal cord injury: facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med*, v. 36, n. 6, p. 715-716, 2013.
22. NIJENDIJK, J. H.; POST, M.W.; VAN ASBECK, F.W. Epidemiology of traumatic spinal cord injuries in the Netherlands in 2010. *Spinal Cord*, v. 52, p. 258-263, 2014.
23. O'CONNOR, P. Incidence and patterns of spinal cord injury in Australia. *Accid Anal Prev.*, v. 34, p. 405-415, 2002.
24. POLLOCK, L. J. et al. Spasticity, pseudospontaneous spasms and other reflex activities late after injury to the spinal cord. *Arch Neurol Psych.*, v. 66, p. 537-560, 1951.
25. RIVLIN, A. S.; TATOR, C. H. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute model in the rat. *Surg Neurol*, v. 10, p. 38-43, 1978.
26. SAPER, C. B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Ann Rev Neurosci*, v. 25, p. 433-469, 2002.
27. SHERRINGTON, C. S. *The integrative action of the nervous system*. London: Constable. Cambridge: Cambridge University Press, 1906.
28. STARLING, E.; EVANS, C. L. *Princípios de Fisiologia Humana*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1968. p. 1283-1284.
29. TAOKA, Y.; OKAJIMA, K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol*, v. 56, p. 341-58, 1998.

30. TARLOV, I. M.; KLINGER, H.; VITALE, S. Spinal cord compression studies: I Experimental studies to produce acute and gradual compression. *Arch Neurol Psych.*, v. 70, p. 813-819, 1953.
31. TATOR C. H.; FEHLINGS, M. G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.*, v. 75, p. 15-26, 1991.
32. TATOR C. H. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol.*, v. 5, p. 407-413, 1995.
33. THOMPSON, J. E. Pathological changes occurring in the spinal cord following fracture dislocation of the vertebrae. *Ann Surg.*, v. 78, p. 260-93, 1923.
34. WALKER, M. D. Acute spinal-cord injury. *N Engl J Med.*, v. 324, p. 1885-1887, 1991.
35. WILSON, R. H.; WHITESHED, M. C; MOOREHEAD, R. J. Problems in diagnosis and management of hypovolaemia in spinal injury. *Br J Clin Pract.*, v. 47, p. 224-225, 1993.
36. YOUNG, W. Spinal cord contusion models. *Prog Brain Res.*, v. 137, p. 231-255, 2002.

PRINCIPAIS SÍNDROMES MEDULARES CLÍNICAS E PRINCIPAIS SUBTIPOS DE INJÚRIA MEDULAR

Francisco de Assis Aquino Gondim
Florian P. Thomas

INTRODUÇÃO

As doenças da medula espinhal são coletivamente chamadas de mielopatias (do grego *myelon* para medula e *pathos* em referência a uma classe de doenças). As mielopatias resultam de diversos mecanismos fisiopatológicos, incluindo trauma, que serão abordados de maneira introdutória no presente capítulo.

Independentemente da patogênese, os transtornos medulares podem levar a um comprometimento importante nas esferas motora, sensitiva ou da função autonômica. No presente capítulo vamos descrever as características clínicas/neurológicas dos protótipos das principais síndromes medulares, completas e incompletas.

PRINCIPAIS SUBTIPOS DE SÍNDROMES MEDULARES

Conforme mencionamos anteriormente, as injúrias medulares podem determinar padrões de déficits característicos, comumente agrupados em síndromes clínicas medulares clássicas. Em geral, lesões medulares incompletas são muito mais comuns que completas. Os principais subtipos de síndromes medulares serão descritos a seguir.

Síndrome da transecção medular completa

Na *fase aguda* da injúria medular, a síndrome clássica de transecção medular completa ao nível cervical alto (entre C1-4) consiste nos seguintes achados:

Domínio Motor

- Insuficiência respiratória;
- Quadriplegia;
- Arreflexia dos membros superiores e inferiores;
- Atonia muscular dos membros superiores e inferiores.

Domínio Sensitivo

- Anestesia abaixo do nível afetado;
- Perda da vibração e propriocepção nos membros superiores e inferiores.

Domínio Autonômico

- Choque medular (neurogênico): caracterizado por hipotensão sem taquicardia compensatória;
- Perda do tônus dos esfíncteres vesical e retal;
- Retenção urinária e fecal ocasionando distensão abdominal;
- Ileus (íleo paralítico), perda da motilidade gastrintestinal e retardo do esvaziamento gástrico;
- Síndrome de Horner: ptose ipsilateral, miose e anidrose decorrente da interrupção de vias simpáticas descendentes provenientes do hipotálamo;
- Hipotermia decorrente de distúrbios do controle da regulação da temperatura corporal por falência do sistema nervoso simpático.

Lesões medulares cervicais baixas poupam os músculos responsáveis pelo controle da respiração. Lesões torácias altas causam paraplegia ao invés de quadriplegia, mas ainda com importante comprometimento autonômico (choque medular). Em lesões toráci-

cas baixas e lombares, não se observa hipotensão, mas ainda ocorre retenção urinária e fecal.

Na fase subaguda, a flacidez/atonía/hipotonia motora é substituída pela presença de espasticidade, decorrente do retorno da atividade intrínseca dos motoneurônios medulares que, a partir de então, não estarão sob o controle direto de vias descendentes motoras. Esse fenômeno ocorre geralmente em humanos por volta de 3 semanas, sendo bem mais curto em animais experimentais (algumas horas no sapo e aproximadamente um dia no rato). Entretanto, a fase de choque espinal (autônômico e motor) pode se prolongar mediante a presença de outras complicações médicas, tais como infecções.

Quadriplegia e perda sensitiva persistem abaixo de lesões cervicais altas, mas os reflexos medulares também retornarão (da mesma forma que o tônus muscular). Por conta da perda da modulação das vias descendentes supra-espinais, hiperreflexia com aumento do tônus (hipertonía) e respostas plantares extensoras (sinal de Babinski) estão presentes. Em um determinado nível medular, com envolvimento mais proeminente do corno anterior, observa-se flacidez com perda dos reflexos e atrofia, caracterizando um padrão de doença do neurônio motor inferior. Esse padrão de envolvimento proeminente do segundo neurônio ocorre comumente em doenças do corno anterior da medula, tais como poliomielite.

Hiperreflexia autônômica

Na fase subaguda de lesão medular, após a substituição do choque medular, há também o desenvolvimento de hiperreflexia autônômica, além do desenvolvimento da hiperreflexia somática. Apesar da resolução da hipotensão arterial após lesões medulares altas (com a resolução do choque medular), hipotensão ortostática persiste. Para lesões acima dos centros lombo-sacrais responsáveis pelo controle vesical, a fase inicial de retenção urinária é substituída pela bexiga automática espástica. Lesões mais baixas causam atonia vesical permanente (padrão de lesão do neurônio motor inferior).

Na fase crônica, distúrbios autonômicos graves podem ser observados. Ocorrem descargas generalizadas de neurônios do sistema nervoso simpático após distensão, estimulação, ou manipulação da bexiga ou intestinos. Estímulos cutâneos dolorosos ou mesmo com gelo (frio) podem desencadear descargas simpáticas generalizadas. Muitas vezes o quadro progride para uma situação de emergência médica, com pressões arteriais médias de até 300 mmHg, causando hemorragia intracerebral, estados confusionais e morte. Uma resposta compensatória ao estado de hiperatividade simpática é gerada ao nível do tronco encefálico. Entretanto, a modulação dos centros medulares não ocorre por conta da interrupção da comunicação ocasionada pelas lesões, mas um reflexo vagal inibitório, causando bradicardia que exacerba os sintomas .

Síndrome do corno anterior da medula

A síndrome do corno anterior da medula é tipicamente observada após infartos no território da artéria espinhal anterior e causa paralisia abaixo do nível da lesão e perda da sensação de dor e temperatura abaixo do nível da lesão. Tato epicrítico, vibração e propriocepção são poupados, pois as colunas dorsais recebem suprimento sanguíneo através das artérias espinhais posteriores.

Síndrome do canal central da medula espinhal

A chamada síndrome do canal central da medula é observada mais comumente em pacientes com siringomielia, hidromielia e trauma medular. Hemorragias e tumores intra-medulares, tais comoependimomas do canal central da medula são outras causas. Como a síndrome medular é mais comum na medula espinhal cervical, os membros superiores ficam frequentemente fracos, com preservação da força nos membros inferiores (síndrome do homem em um barril). Melhora importante dos déficits é comum. A síndrome é associada com déficits sensitivos e alterações variáveis dos reflexos. Frequentemente as modalidades sensitivas mais afetadas são dor e

temperatura, porque o trato espino-talâmico lateral cruza quase ventralmente o canal central da medula. Algumas vezes isso é referido como dissociação sensitiva e frequentemente presente em uma distribuição em capuz.

A extensão lateral pode produzir síndrome de Horner ipsilateral (por conta do envolvimento do centro cílio-espinal), cifose-escoliose (por conta do envolvimento dos núcleos motores dorsomediano e ventromediano que suprime os músculos para-espinais), e paralisia espástica (secundária ao envolvimento do trato córtico-espinal). A extensão dorsal pode resultar em perda ipsilateral da propriocepção e do sentido de vibração por conta do envolvimento da coluna dorsal.

Síndrome de Brown-Séquard

A síndrome de Brown-Séquard é também conhecida como síndrome de hemi-seção da medula ou hemi-medular. Paralisia ipsilateral, perda da vibração e da propriocepção abaixo do nível da lesão, hiperreflexia, e sinal de Babinski são observados. Anestesia segmentar ipsilateral é também observada ao nível da lesão (iniciando-se 2-3 segmentos abaixo), com perda contralateral da sensação de dor, temperatura e tato protopático (grosseiro) nos demais segmentos (abaixo da região de perda nociceptiva ipsilateral). A síndrome de Brown-Séquard é mais comum após trauma raquimedular. Entretanto, a presença do espectro completo dessa síndrome é rara.

Síndrome da cauda equina e do cone medular

Pacientes com lesões afetando apenas a cauda equina podem apresentar poli-radiculopatia na região lombo-sacral, com dor, alterações radiculares sensitivas, síndrome do neurônio motor inferior assimétrica (fraqueza nos membros inferiores), e disfunção esfinteriana. Esse padrão pode ser difícil de distinguir de plexopatias ou neuropatias. Lesões afetando somente o cone medular podem causar transtorno esfinteriano precoce (urinário ou fecal). Síndromes

por envolvimento das porções inferiores da medula espinhal, cauda equina ou cone medular devem ser avaliados mais prontamente com exames de neuro-imagem, especialmente em países em desenvolvimento, onde infecções por helmintos, tais como esquistossomose podem estar presentes.

Radiculopatias

Pacientes com envolvimento radicular apresentam alterações sensitivas na distribuição de um dermatomo específico, com envolvimento da coluna dorsal e fraqueza em um miótomo específico (secundária ao envolvimento das raízes ventrais). Em geral, dor radicular (e.g., na distribuição de uma raiz específica ou em choque) aumenta com aumentos da pressão intra-medular (e.g., reflexo da tosse ou qualquer forma de manobra de Valsalva).

PRINCIPAIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DAS MIELOPATIAS

A medula espinhal pode ser acometida por um grande número de mecanismos fisiopatológicos. Em geral, as injúrias medulares podem determinar padrões de déficits característicos que são comumente agrupados em síndromes clínicas medulares clássicas. Lesões medulares incompletas são muito mais comuns que lesões completas.

Lesões traumáticas constituem o mecanismo mais comum de injúria medular, mas conforme podemos observar na Tabela 1, uma grande variedade de mecanismos pode ser responsável por doenças da medula espinhal.

Tabela 1 - Principais mecanismos fisiopatogênicos de injúria medular

- Traumatismo raquimedular
- Auto-ímmunes (esclerose múltipla, neuromielite óptica)
- Nutricionais (deficiências de vitamina B12, vitamina E, cobre)
- Infeciosas (mielopatia por HTLV, HIV, hepatite C, *tabes dorsalis*)
- Infeciosas externas (abscesso epidural)
- Vasculares (isquemia, malformações arteriovenosas)
- Tóxicas (Pós Radioterapia, terapia medicamentosa)
- Neoplásicas (tumores primários, metastáticos)
- Hereditárias (paraparesia espástica familiar, ataxia de Friedreich)
- Distúrbios do desenvolvimento (mielodisplasia, disrafismos)
- Por degeneração da coluna vertebral (espondiloartropatia)
- Neuro-degenerativas (doença do neurônio motor)
- Psicogênicas
- Por mecanismos raros: descompressão súbita (síndrome de Caisson), choque elétrico, mielopatia do surfista

Fonte: Elaborada pelo Autor.

Nos capítulos seguintes, iremos descrever os achados clínicos e fisiopatogenia de algumas formas de mielopatias mais comuns na prática clínica. Para estudos mais aprofundados, recomenda-se a leitura de textos especializados que estão sendo adicionados na secção de referências do presente capítulo.^{1,2,3,4}

BIBLIOGRAFIA

1. BACKES, W. H.; NIJENHUIS, R. J. Advances in spinal cord MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.*, v. 29, n. 4, p. 619-631, abr. 2008.
2. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. Topographical and functional anatomy of the spinal cord. *Medscape*. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1148570-overview>>. Acesso em: 22 mar. 2013.
3. PATTEN, J. *Neurological Differential Diagnosis*. 2. ed. London: Springer Verlag, 1996.
4. CARDENAS, D. et al. *Spinal Cord Medicine: Principles and Practice*. 2. ed. New York: Demos Medical Publishing, 2010.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E AUTONÔMICAS PÓS-INJÚRIA MEDULAR

Francisco de Assis Aquino Gondim

Paulo Roberto Lacerda Leal

José Ronaldo Vasconcelos da Graça

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS AGUDAS PÓS TRANSECÇÃO MEDULAR

Desde o início do século XX, diversos estudos em animais experimentais (cães, gatos, ratos, coelhos) foram realizados sobre os efeitos imediatos e tardios de diversas formas (transecção, compressão) e níveis de injúria medular sobre a pressão arterial, vários parâmetros hemodinâmicos e atividade reflexa simpática. Um sumário das alterações cardiovasculares na fase aguda e crônica pós injúria medular pode ser visualizado na Figura 1.

Figura 1 - Descrição esquemática das complicações cardiovasculares agudas e crônicas de transecções medulares completas



Fonte: Elaborada pelo autor.

A variedade de técnicas, protocolos, agentes anestésicos e espécies animais produziu ocasionalmente resultados discrepantes, o que torna esse tópico um tema ainda controverso. Evidências experimentais em gatos anestesiados com cloralose demonstraram que pressão sobre porções altas da medula espinhal geram grandes aumentos da pressão arterial.²⁶ Eidelberg et al.¹⁶ confirmaram, em gatos anestesiados com uma mistura de metoxiflurano e cloralose, tais resultados, bem como demonstraram que o pico hipertensivo poderia ser abolido pela administração de bloqueadores α , indicando, portanto, a participação do s.n. simpático.¹⁶ Em uma série de 4 manuscritos publicados entre 1978 e 1980, Tibbs et al. demonstraram, em cães anestesiados com pentobarbital, que a TM cervical determina inicialmente um pico hipertensivo (primeiros 6-8 min), além de aumento da resistência vascular periférica, aumento da fração de ejeção ventricular esquerda e bradicardia com arritmias de escape.^{72,73,74,75} Subsequentemente, hipotensão prolongada com diminuição da resistência vascular sistêmica e diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda substituíram as alterações da fase inicial. Um pico inicial de norepinefrina, após TM com manutenção do fluxo cerebral e diminuição do fluxo coronariano ocasionado por hipotensão sistêmica também foi constatado pelos autores. Guha et al. também observaram, em ratos anestesiados com uretana e cloralose, que a compressão medular ao nível de T1, por clip de aneurisma, é acompanhada por um curto pico hipertensivo, com duração de 2-3 min, que é seguido de hipotensão prolongada.²⁷

Bradicardia significativa só foi observada, em tal estudo, 45 minutos pós injúria medular. Redução de 50% do débito cardíaco também foi demonstrada (injúria miocárdica secundária foi considerada como uma das possíveis causas), além de redução da resistência vascular periférica e ausência de anormalidades da pressão venosa central. Mais recentemente, Bravo et al. (2001) observaram, em ratos anestesiados com uma mistura de quetamina + xilazina, que a transecção entre T5-T6 ocasiona diminuição acentuada da PA e da frequência cardíaca (FC), seguida por um aumento abrupto da PA, 3 a 9 minutos pós injúria medular, que se resolveu depois de

20 minutos. Tais autores também observaram que a queda da PA e consequente pico hipertensivo (“overshoot”) foram abolidos pela atropina, e pelo bloqueio da NO sintetase por L-NAME, além de ter sido atenuado pela vagotomia cervical bilateral. Tais achados sugerem que, além da perda súbita do tônus simpático, as alterações hemodinâmicas pós injúria medular são, pelo menos parcialmente, consequentes a uma hiperatividade parassimpática relativa. Recentemente, o mesmo grupo observou que o bloqueio simpático atenua as alterações cardiovasculares pós injúria medular, o que também reforça a preponderância da atividade parassimpática.⁷ Apesar de tais relatos terem destacado alterações modestas da FC no modelo em ratos,^{6,7,27} Greenhoot et al. observaram, em cães anestesiados com pentobarbital, aumento inicial da PA e da FC secundário à hiperatividade simpática, seguidos por arritmias secundárias, decorrentes de aumento da atividade parassimpática.^{23,24} Possíveis explicações para tais discrepâncias advêm do fato de que Greenhoot et al. monitorizaram a FC por ECG, enquanto os demais autores não o fizeram. Outras explicações possíveis incluem diferentes espécies animais e agentes anestésicos empregados. Greenhoot et al. também observaram degeneração fuscínifílica nas células miocárdicas, do mesmo tipo que o padrão produzido por hipertensão intracraniana, o que sugere que o estado hiperadrenérgico inicial ocasionou isquemia miocárdica.

De fato, as alterações hemodinâmicas, consequentes da transecção medular, dependem do agente anestésico utilizado. Leal et al. (2007) mostraram a existência de pico hipertensivo após uma secção medular completa em ratos anestesiados pela associação de uretana e cloroalose ou por tribromoetanol. Contudo, durante os experimentos o pico hipertensivo foi curto (a pressão arterial média retornava aos níveis de base em aproximadamente 1 minuto). Estes picos hipertensivos, imediatos à secção medular, não foram encontrados nos animais que foram anestesiados com éter ou uretana. No grupo de animais anestesiados com éter, a secção medular completa provocou uma queda de 37,8% na pressão arterial média, hipotensão que persistiu durante toda a experimentação. Já nos animais anestesiados

com uretana, a secção medular completa provocou uma queda imediata de 43,7% na pressão arterial média, que persiste por mais 60 minutos.⁴⁶ Os resultados deste grupo de pesquisadores sugerem que a secção medular direta não aumenta necessariamente a PAM e que as diferenças entre os diversos estudos animais são provavelmente devidos à utilização de agentes anestésicos diferentes e aos diferentes modelos empregados. Talvez a anestesia por éter ou uretana exerçam uma inibição mais potente do sistema nervoso autônomo, em relação à anestesia pela associação de uretana e cloralose ou tribromoetanol, onde se observa hiperatividade simpática.

Maignam et al.⁵⁰ dosaram a taxa de noradrenalina plasmática em ratos e observaram que os anestésicos modulam o sistema nervoso simpático de forma diferente. A liberação de noradrenalina foi significativamente diminuída pela anestesia com pentobarbital ou cloralose. Todavia, a anestesia por quetamina não causou diminuição da liberação das taxas de noradrenalina, enquanto que a anestesia por éter causou um grande aumento.

As alterações hemodinâmicas agudas após lesão medular não são bem compreendidas. Hipertensão não está invariavelmente presente. A realização de estudos sobre os mecanismos reguladores deste fenômeno é necessária para a melhor compreensão destas manifestações hemodinâmicas após lesão medular, ajudando a desenvolver melhores estratégias terapêuticas para o tratamento destas alterações.

A normalização dos níveis da PA não determina, entretanto, melhora do prognóstico, a longo prazo, em animais submetidos à injúria por compressão,¹⁵ apesar de melhorar a perfusão medular.²⁸ Se a tentativa de melhorar os níveis da pressão arterial provocar hipertensão, há, inclusive, a possibilidade do desenvolvimento de hemorragia e edema.²⁸

Tais observações, *grosso modo*, somadas às observações clínicas em humanos, mostram-nos que o nosso conhecimento atual sobre as complicações cardiovasculares do TRM ainda permanece incompleto. Não obstante, um princípio a ser seguido é que no tratamento da fase aguda da hipotensão pós TRM (desde que hipovolemia decorrente do trauma em outros sistemas seja descartada) de-

ve-se evitar o uso de fluidos, com conseqüente desenvolvimento de edema pulmonar. Agentes com atividade vaso pressórica intrínseca devem ser a primeira escolha em detrimento da reposição por fluidos e cristaloides.^{53, 57}

ALTERAÇÕES SUBAGUDAS PÓS TRANSECÇÃO MEDULAR COMPLETA

Imediatamente após injúrias medulares, os níveis plasmáticos de adrenalina, noradrenalina e seus metabólitos urinários ficam abaixo dos limites de normalidade.⁹ A atividade dos neurônios medulares, incluindo aqueles localizados nas porções intermediolaterais da medula espinhal, retorna lentamente, após o TRM. Esse processo marca o fim da fase de choque espinhal e seus mecanismos ainda não são totalmente entendidos. A função retorna em diferentes intervalos, nos diversos níveis e grupamentos de neurônios. A duração do choque espinhal depende da complexidade filogenética da espécie animal: em ratos, atividade neural simpática tem sido documentada horas após TRM, enquanto em humanos a fase de choque espinhal perdura por semanas, sendo mais prolongada quando o paciente desenvolve escaras e infecções.^{3, 61} Krassioukov et al. e Maiorov et al. também observaram que por volta do quinto dia pós transecção medular completa, entre T4 e T5, a pressão arterial e a frequência cardíaca retornam a níveis próximos dos níveis basais.^{38, 51} Nós também observamos que a PA e a FC retornam a valores basais sete dias após transecção medular completa, entre C7-T1 e T4-T5²² o que também coincidiu com o retorno da função colônica.⁶³

Em mamíferos com eixo neural intacto, a maior parte da atividade simpática é gerada ao nível do tronco encefálico. Em ratos com medula espinhal intacta, interneurônios espinhais não regulam a atividade simpática basal.⁵⁸ Tem-se discutido, nos últimos trinta anos, se a medula isolada é ou não capaz de gerar atividade simpática basal, em ratos acordados. Estudos em ratos anestesiados demonstraram que a atividade simpática basal para os órgãos abdominais (mas não para a musculatura esquelética) encontra-se preservada, suge-

rindo que a medula espinhal exerce diferentes formas de controle sobre a atividade simpática, em diferentes órgãos.^{69,70} Osborn, Livingstone e Schramm⁶⁰ também observou que a atividade renal pós transecção medular, em ratos anestesiados com cloralose, encontra-se aumentada. A maior crítica a tais estudos foi a possibilidade de anestesia, *per se*, ter contribuído para a estimulação dos neurônios, gerando, assim, maior atividade simpática. Posteriormente diversos estudos foram feitos para testar a validade desta hipótese, em ratos acordados. Medições diretas da atividade simpática têm sido de difícil execução em ratos acordados. Através do uso de bloqueadores farmacológicos, Trostel, Katz e Orborn⁷⁶ demonstraram – por evidência indireta – que a atividade simpática renal continuava presente em ratos espinhais acordados. Tais pesquisadores observaram que o bloqueio adrenérgico em ratos, 24h após transecção medular cervical, determina alterações na excreção de sódio e potássio. Entretanto, após alguns anos, o mesmo grupo reportou que a natriurese observada com a administração de fentolamina era consequência da ligação a receptores imidazólicos e que, portanto, seus estudos anteriores não demonstravam evidência de atividade simpática em ratos com transecção medular cervical.⁷⁷ Hong, Cechetto e Weaver³² foram capazes de medir a atividade simpática renal em ratos espinhais e com neuro-eixo intacto. Tais pesquisadores observaram que apesar da modulação tônica dos neurônios do simpático medular por atividade excitatória (aminoácidos e acetilcolina), a atividade simpática gerada era incapaz de estabelecer um papel significativo no controle da PA, no rato espinhal acordado. Portanto, apesar do retorno da atividade neural, após a resolução do choque medular, nenhuma evidência experimental demonstrou de modo convincente que a medula espinhal por si só é capaz de gerar atividade basal simpática significativa. De fato, estudos em humanos, utilizando registros microneurográficos, também relataram diminuição da atividade nas terminações axoniais cutâneas e musculares situadas abaixo do nível da injúria medular, tanto em condições basais quanto durante a estimulação vesical^{67,78} Tais estudos demonstraram ausência de modulação do sistema de barorreflexos, em pacientes com lesão traumática entre C5-T8. Um

dado estímulo induzia atividade reflexa simpática sincronizada, nas terminações cutâneas e musculares. Incrementos da pressão intra-vesical induziram apenas pequenos aumentos da atividade simpática muscular, mas eram capazes de induzir significativa atividade hipertensiva.^{67,78} Os níveis basais de catecolaminas estão também diminuídos em pacientes com lesão cervical, em comparação com indivíduos com paraplegia.⁵⁴

FISIOPATOLOGIA DAS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA FASE CRÔNICA PÓS TM

Após a resolução do choque espinal, a atividade basal do sistema nervoso simpático não retornará aos valores basais acima do nível de T6. Ao contrário, propensão a surtos de hiperatividade autonômica resulta em hiperreflexia autonômica (HA). Diversas complicações cardiovasculares não de persistir na fase crônica após lesão medular (Figura 1).

Em pacientes com quadriplegia e surtos de hiperreflexia na fase crônica, a quantidade de noradrenalina necessária para causar vasoconstrição de 50%, em relação aos níveis basais nas veias dorsais do pé, conforme foi demonstrado, é 6 a 7 vezes inferior em pacientes paraplégicos.² A secção dos nervos pós ganglionares simpáticos em animais ocasiona aumento das respostas pressóricas à noradrenalina.³⁴ Mathias et al. (1967a) demonstraram aumento das respostas pressóricas à noradrenalina em pacientes com quadriplegia pós TRM cervical, em comparação com pacientes paraplégicos.

Tais achados sugerem que hiperresponsividade dos receptores α ocorre após TRM alta. Tal hiperresponsividade parece resultar de: 1 - aumento da atividade dos receptores α por causa de diminuição dos níveis basais de noradrenalina; 2 - aumento do número de receptores ou 3 - diminuição da recaptação pré-sináptica de noradrenalina^{2,54} Mathias e Frankel⁵⁷, Krum et al.⁴³ demonstraram que essa resposta pressórica aumentada não ocorre por diminuição do “clearance” de noradrenalina. Rodriguez et al.⁶⁴ observaram – através de métodos utilizando radio-imunoensaio –, em indivíduos com TRM cervical, tendência a

menor densidade de receptores α em homogenizados de biópsias cutâneas, vários anos pós injúria medular, em comparação com a fase precoce pós injúria. Tais achados sugerem a presença de um número maior de receptores α na fase precoce pós injúria medular, mas a ausência de significância estatística e o reduzido tamanho da amostra limitam a interpretação de tais resultados. Osborn, Taylor e Schramm⁶¹ também questionaram o conceito da hiperresponsividade α , quando demonstraram em ratos com transecção cervical completa que não havia alterações da sensibilidade pressórica à injeção de norepinefrina exógena. Portanto, controvérsia significativa ainda existe sobre os mecanismos envolvidos nas alterações da regulação dos receptores α pós TRM.

Uma tendência recente das pesquisas nesse campo é o estudo das alterações morfológicas, sinápticas e de neurotransmissores nos neurônios do simpático, buscando uma explicação das alterações cardiovasculares pós TRM. Estudos em animais experimentais demonstraram atrofia e retração dos dendritos na fase aguda de lesão medular, com subsequente volta do crescimento dos dendritos dentro das primeiras duas semanas pós TRM.^{39,49} Além disso, tem-se demonstrado diminuição da densidade sináptica de colina acetiltransferase de aproximadamente 34% nos corpos celulares e aumento de 66% nos dendritos, além de alterações na proporção de neurônios simpáticos contendo aminoácidos excitatórios. Por volta de 14 dias, a densidade de aferentes sinápticos para os dendritos e soma diminui, respectivamente, em torno de 50% e 70%, como resultado da volta do crescimento dos dendritos. Mediação por glutamato diminui em 40% e a mediação GABAérgica aumenta em torno de 60 e 68%.⁴⁹ Esses autores concluíram que os neurônios simpáticos espinhais participam do controle vasomotor, após a transecção medular, apesar de denervação profunda. Eles também especularam que alterações no balanço excitatório/inibitório explicam a hipotensão induzida pela injúria medular. Em humanos, estudo em um indivíduo que faleceu duas semanas pós TRM mostrou degeneração dos corpos celulares abaixo do nível da lesão, enquanto outra observação em um indivíduo, 23 anos após TRM, não foi capaz de mostrar diferença na densidade de neurônios simpáticos.⁷¹

Uma explicação similar (reorganização sináptica) tem sido utilizada para explicar a fisiopatologia da hiperreflexia autonômica. Após o TRM, aferentes dorsais (e possivelmente interneurônios) sofrem brotamento e neurônios medulares têm as suas conexões sinápticas inicialmente perdidas substituídas por novas conexões.^{41,71} Krenz e Weaver também observaram que os reflexos exagerados pós TRM eram resultantes de atenuação da função dos receptores glutamérgicos do tipo NMDA.⁴²

HIPERREFLEXIA AUTONÔMICA (HA)

Hiperreflexia autonômica pode ser definida como descargas máximas e paroxísticas de atividade reflexa simpática, em resposta a estímulos nociceptivos, tais como distensão vesical ou retal ou estimulação cutânea, ocasionando picos hipertensivos acompanhados, na maioria das vezes, por bradicardia. Estímulos sensoriais carreados pelos feixes espinotalâmicos e cordões posteriores trafegam em direção ao tálamo, sendo bloqueados ao nível da lesão (na maioria das vezes cervical ou torácica alta, entre T5-T6) e determinando uma hiperatividade simpática generalizada. Ocorre, então, um pico hipertensivo, acompanhado por uma resposta vagal reflexa, que determina, na maioria dos casos, bradicardia. Tal fenômeno se observa em pacientes com injúrias medulares acima da saída do simpático esplâncnico.

Hiperreflexia autonômica foi descrita pela primeira vez por Hilton (1960) e Bowlby (1890). A descrição clínica clássica dos efeitos da distensão vesical em soldados vítimas de TRM, na Primeira Guerra Mundial, foi feita por Head e Riddoch em 1917, mas inicialmente alterações na sudorese constituíram o foco da atenção.³⁰ Posteriormente, Guttman fortuitamente observou que a pressão arterial aumentava durante os episódios de hiperreflexia autonômica⁶⁶ e em 1947, uma descrição completa do quadro clínico e fisiopatológico da HA foi feita.^{29,66} Apesar de ter sido descrita em lesões acima do forâmen magno e em formas espinhais de esclerose múltipla,¹⁰ a hiperreflexia autonômica é significativamente mais comum após TRM. Como regra geral, quanto mais alta e completa a lesão, maior é a intensidade de hiperreflexia au-

tonômica, apesar de esta ter sido descrita após lesões tão baixas quanto T8-10.²¹ Roche et al. recentemente descreveram hipertensão neurogênica em adolescentes com paraplegia lombo sacral, mas tal achado ainda não foi confirmado por outros pesquisadores.⁶²

Clinicamente, a hiperreflexia autonômica compreende uma constelação de queixas, que incluem cefaleia, cútis anserina, sudorese, vermelhidão, hiperatividade pilo motora, taqui ou bradicardia, dor torácica, parestesias, calafrios, obstrução nasal, mal-estar, ansiedade, alterações visuais e hipertensão paroxística. Se não for tratada, pode induzir complicações neurológicas severas, tais como hemorragia retiniana,⁸ subaracnoidea e intracraniana,^{1,44} eventos isquêmicos,²⁹ convulsões e episódios transitórios de afasia,^{10,81} paradas cardíacas recorrentes¹¹ e morte.¹⁰

Objetivamente, aumentos maciços da pressão sistólica e diastólica são o sinal mais notável, apesar de um *continuum*, desde a leve até a elevada hipertensão poder ocorrer. Como parte da resposta para compensar o aumento da PA, ocorre bradicardia, mediada pelos barorreceptores e vasodilatação acima do nível da lesão. Taquicardia também é comum, especialmente se a inervação simpática para o coração não é afetada pela lesão. Aumento da PA da ordem de pelo menos 20%, e vasoconstrição abaixo do nível da lesão foram critérios recentemente sugeridos por alguns autores.³⁷

A magnitude das alterações da PA indica a necessidade do recrutamento de um grande leito vascular durante episódios de hiperreflexia autonômica. Vasoconstrição cutânea e da musculatura esquelética abaixo do nível da injúria foram mecanismos propostos.¹⁴ Contudo, a incapacidade de um leito vascular esplâncnico dilatado (resultado do TRM) em sofrer vasoconstrição, através de comando central, ou mesmo vasoconstrição esplâncnica durante a hiperreflexia autonômica são hipóteses mais plausíveis.³⁷ A maioria dos pesquisadores concorda com o papel ativo do sistema nervoso simpático. Entretanto, traçados micro-neurográficos obtidos durante tais episódios falharam em demonstrar alterações significativas durante episódios de hiperreflexia autonômica, apesar de marcantes alterações cutâneas.⁶⁷ Tais achados corroboram a possível participação do leito vascular esplâncnico. Diferentes mecanismos vêm sendo propostos sobre a fisiopatologia da hiperreflexia

autônômica e incluem regulação aumentada de receptores adrenérgicos nos leitos vasculares, aumento da liberação neural de catecolaminas, perda do controle do sistema de barorreflexos e do tônus inibitório sobre os neurônios do simpático tóraco-lombar.⁷⁹ Como a perda do controle do sistema de barorreflexos e do tônus inibitório ocorrem imediatamente após a injúria medular e a hiperreflexia autonômica se desenvolve numa fase posterior, a ideia de que alterações morfológicas dos neurônios induzem a hiperreflexia autonômica se tornou uma explicação mais atrativa e foi subsequentemente explorada em modelos experimentais. Desde a década de 80, vários modelos animais de hiperreflexia autonômica foram desenvolvidos. Osborn et al. descreveram um modelo de hiperreflexia autonômica desencadeada por distensão vesical.⁶¹ Krassioukov et al. desenvolveram um modelo de HA induzido por distensão colônica³⁸ e Sansone et al. um modelo em ratos onde a hiperreflexia autonômica é induzida por estimulação vagino-cervical.⁶⁵ Recentemente, Jacob et al. descreveram um modelo em camundongos, onde HA é induzida por distensão colônica.³⁵

As distensões do cólon e da bexiga exercem estimulações clássicas capazes de induzir hipertensão arterial e bradicardia em ratos acordados após transecção medular completa entre T4T5 e C7T1.³⁸ Tais alterações hemodinâmicas são características da hiperreflexia autonômica, observada em humanos.³⁸ A intensidade diminui gradativamente durante a primeira semana pós lesão medular, sendo mais exacerbada após 30 dias, coincidindo com a reorganização sináptica e estimulação da transmissão glutamatérgica.⁵² Leal et al. em 2008 mostraram que a distensão colônica (durante 30 segundos), em ratos submetidos à transecção medular completa, provocou aumento da pressão arterial e redução da frequência cardíaca, preponderando no nível seccionado C7T1 (aumento da pressão em 18mmHg e redução da frequência de 42bpm), em comparação ao nível seccionado T4T5 (aumento da pressão em 16mmHg e redução da frequência em 30 bpm) e ao nível seccionado T9T10 (sem alterações significativas).⁴⁷ Leal et al. também desenvolveram um modelo de hiperreflexia autonômica induzida pela distensão do estômago, contudo os efeitos hemodinâmicos da distensão colônica foram mais sustentados e intensos que a distensão do estômago.⁴⁷

Hiperresponsividade vascular foi bem documentada em um estudo recente em ratos, onde o exercício diminuiu a resposta de ratos espinhais à injeção de fenilefrina e diminuiu a intensidade da resposta de hiperreflexia autonômica em 50%.¹³ A atividade simpática renal está aumentada durante episódios de HA, o que corrobora a hipótese do envolvimento da circulação esplâncnica.⁵¹ A reorganização neural pós-transecção medular pode envolver alterações em aferentes ou em interneurônios ou ainda em neurônios pré-ganglionares simpáticos.⁷⁹ A perda da modulação bulbo-espinhal sobre os neurônios pré-ganglionares do simpático produz uma queda da atividade sináptica em tais neurônios, em torno de 50 a 70% e essas sinapses não são substituídas por novas sinapses com interneurônios.⁴⁹ As sinapses não aumentam, mas aumento da excitação de neurônios simpáticos pré-ganglionares, advinda de interneurônios, através da somação temporal, tem sido advogado.⁴⁰

Os modelos animais de hiperreflexia autonômica aumentaram consideravelmente nosso entendimento sobre os mecanismos responsáveis pela hiperreflexia autonômica. Com base nesses modelos, reorganização sináptica parece explicar tanto a fisiopatologia das alterações durante o choque espinhal quanto à hiperreflexia autonômica. Maiorov et al., por exemplo, realizaram uma das primeiras observações demonstrando que a administração de antagonistas glutamérgicos dos receptores AMPA e NMDA atenua a resposta de hiperreflexia autonômica induzida pela distensão colônica em ratos.⁵² Isto constitui uma das primeiras evidências experimentais de que a reorganização sináptica seria o mecanismo envolvido na fisiopatologia da HA. Estudos mais recentes reforçaram tal hipótese. Krenz et al. também observaram que a neutralização do fator de crescimento neural (NGF – nerve growth factor) na medula minimiza a resposta de hiperreflexia autonômica induzida por distensão colônica em ratos.⁴¹ O aumento do NGF na medula submetida à injúria ocasionou brotamento de aferentes primários de pequeno calibre, causando a exacerbação de reflexos medulares. Krenz e Weaver também observaram que tais reflexos são mediados via atenuação da função de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA.⁴² Uma revisão recente detalhou os mecanismos envolvidos na reorganização sináptica em modelos experimentais.⁷⁹

O manejo inicial da hiperreflexia autonômica em humanos deve ser concentrado na retirada do agente estimulador da resposta. Roupas apertadas devem ser afrouxadas e o paciente mantido na posição sentada. Impactação fecal e distensão vesical devem ser verificadas, bem como os catéteres, com vistas à detecção rápida de possível obstrução. O limiar para tratamento farmacológico não está estabelecido, mas há recomendações para tratamento da PA sistólica acima de 150. Tradicionalmente, a hiperreflexia autonômica tem sido tratada com nifedipina sublingual, entretanto o desencadeamento de angina e outras complicações pode comprometer o seu uso. Relatos de caso vêm descrevendo a eficácia da nitroglicerina, diazóxido, fenoxibenzamina, prazosin, hidralazina e clonidina.¹⁷ Um recente estudo prospectivo documentou a eficácia e a segurança do uso de 25mg de captopril e 5mg de nifedipina para os casos refratários à dose inicial de captopril.¹⁷

OUTRAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA FASE CRÔNICA PÓS-INJÚRIA MEDULAR

Hipotensão ocorre tanto na fase aguda, quanto na crônica. Frankel et al. observaram uma relação inversa entre o nível do TRM e PA, em 461 pacientes.²⁰ Outras complicações incluem hipotensão ortostática, que é comum em pacientes com quadriplegia e paraplegia. Hipotensão ortostática resulta de acúmulo de sangue nas vísceras e extremidades inferiores, ocasionado pela diminuição do tônus simpático, que causa diminuição do débito cardíaco.^{18,19} Os sintomas são mais acentuados durante a fase aguda, quando a instabilidade autonômica pode provocar quedas intensas da PA e bradicardia durante mudanças posturais.¹⁴ Pacientes podem queixar-se de vertigem e náuseas. Entretanto, hipotensão ortostática ocorre durante 73,6% das mobilizações, mas sintomas somente em 58,9% e sintomas com severidade suficiente para interromper a atividade física somente em 43,2%.³³ Midodrina, um novo agonista alfa oral, pode melhorar tais sintomas.⁵⁹

Apesar da diminuição da atividade simpática, estudos da variabilidade dos batimentos cardíacos em humanos, pós-TRM, de-

monstraram que o balanço simpaticovagal permanece inalterado na fase crônica da TRM, por conta de diminuição paralela da atividade parassimpática.²⁵ Ratos submetidos a transecção entre T4 e T5 também apresentam uma ruptura inicial da relação entre PA e FC, com posterior adaptação.⁴ Pacientes com injúria medular também apresentam diminuição da variação diurna da PA, o que causa intolerância durante exercícios e descondicionamento, comumente observados em pacientes com lesão medular.¹⁹

Em humanos, a queda da pressão arterial persiste por semanas, estando os pacientes sujeitos aos efeitos da hipotensão ortostática.³⁶ Contudo, hipotensão severa, necessitando de tratamento clínico, só foi descrita em 20 ou 30% dos pacientes.^{48,80} Alterações do controle da pressão arterial após a realização de manobras para avaliação do sistema nervoso autônomo, tais como “head-up tilting” também já foram descritas.⁵³ A imobilização, *per se*, também já poderá contribuir para as síncofes e vertigens observadas ao assumir o paciente a posição ortostática.⁶⁸ Tal distúrbio deverá ser tratado com condicionamento gradual, correção de depleção de eletrólitos, drogas vasoativas e mineralocorticoides.⁶⁸ Baixos níveis de HDL também aumentam os riscos de distúrbios cardiovasculares em tais pacientes.⁴⁵

BIBLIOGRAFIA

1. ABOULEISH, E. Hypertension in a paraplegic parturient. *Anesthesiology*, v. 53, n. 4, p. 348-49, 1980.
2. ARNOLD, J. M. et al. Autonomic dysreflexia in tetraplegic patients: evidence for alpha - adrenoceptor hyper - responsiveness. *Clin Auton Res.*, v. 5, n. 5, p. 267-270, out. 1995.
3. ATKINSON, P. P.; ATKINSON, J. L. Spinal shock. *Mayo Clin Proc.*, v. 71, n. 4, p. 384-389, abr. 1996.
4. BALDRIDGE, B. R. et al. Heart rate-arterial blood pressure relationship in conscious rat before vs. after spinal cord transection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, v. 283, n. 3, p. 748-756, 2002.

5. BOLWBY, A. A. On conditions of reflexes in cases of injury to spinal cord; with special reference to indications for operative interference. *Med Chir Ter.*, v. 73, p. 313-325, 1890.
6. BRAVO, G. et al. Mechanisms involved in the cardiovascular alterations immediately after spinal cord injury. *Life Sciences*, v. 68, n. 13, p. 1527-34, 2001.
7. BRAVO, G. et al. Sympathetic blockade significantly improves cardiovascular alterations immediately after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett.*, v. 319, n. 2, p. 95-98, 2002.
8. BROWN, B. T.; CARRION, H. M. ; POLITANO, V. A. Guanethidine sulfate in the prevention of autonomic hyperreflexia. *J Urol.*, v. 122, n. 1, p. 55-57, 1979.
9. CLAUS-WALKER, J. et al. Resting and stimulated endocrine function in human subjects with cervical spinal cord transection. *J Chronic Dis.*, v. 24, n. 2, p. 193-207, 1971.
10. COLACHIS, S. C. Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. *J Am Paraplegia Soc.*, v. 15, n. 3, p. 171-186, 1992.
11. COLACHIS, S. C.; CLINCHOT, D. M. Autonomic hyperreflexia associated with recurrent cardiac arrest: case report. *Spinal Cord.*, v. 35, n. 4, p. 256-257, 1997.
12. COLACHIS, S. C. ; FUGATE, L. P. Autonomic dysreflexia associated with transient aphasia. *Spinal Cord.*, v. 40, n. 3, p.142-144, 2002.
13. COLLINS, H. L.; DICARLO, S. E. Acute exercise reduces the response to colon distension in T(5) spinal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, v. 282, n. 4, p. 71566-71570, 2002.
14. CORBETT, J. L.; FRANKEL, H. L.; HARRIS, P. J. Cardiovascular responses to tilting in tetraplegic man. *J Physiol.*, v. 215, n. 2, p. 4-411-431, 1971.
15. DOLAN, E. J.; TATOR, C. H. The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. *Surg Neurol.*, v. 13, n. 5, p. 380-384, 1980.

16. EIDELBERG, E. E. Cardiovascular response to experimental spinal cord compression. *J Neurosurg.*, v. 38, n.3, p. 326-331, 1973.
17. ESMAIL, Z. et al. Evaluation of captopril for the management of hypertension in autonomic dysreflexia: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 83, n. 5, p. 604-608, 2002.
18. FAGHRI, P. D. et al. Circulatory hypokinesia and functional electric stimulation during standing in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 82, n. 11, p. 1587-1595, 2001.
19. FIGONI, S. F. Exercise responses and quadriplegia. *Med Sci Sports Exerc.*, v. 25, n. 4, p. 433-441, 1993.
20. FRANKEL, H. J. et al. The blood pressure in paraplegia. I. *Paraplegia*, v. 10, p. 193-200, 1972.
21. GIMOVSKI, M. L. et al. Management of autonomic hyperreflexia associated with a low thoracic spinal cord lesion. *Am J Obstet Gynecol.*, v. 153, n. 2, p. 223-224, 1985.
22. GONDIM F. D. E. A. et al. Complete cervical or thoracic spinal cord transections delay gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. *Spinal Cord.*, v. 37, n. 11, p. 793-799, 1999.
23. GREENHOT, J. H.; MAUCKJR, H. P. The effect of cervical cord injury on cardiac rhythm and conduction. *Am Heart J.*, v. 83, n. 5, p. 659-662, 1972.
24. GREENHOOT, J. G.; SHIEL, FO'M; MAUCK, J. R. H. P. Experimental spinal cord injury: electrocardiographic and fucsinophilic myocardial degeneration. *Arch Neurol.*, v. 83, p. 524-529, 1972.
25. GRIMM, D. R. et al. Sympathovagal balance of the heart in subjects with spinal cord injury. *Am J Physiol.*, v. 272, n. 2, p. 835-842, fev. 1997.
26. GROAT, R. A.; PEELE, T. L. Blood pressure response to acutely increased pressure upon the spinal cord. *Am J Physiol.*, v. 144, p. 578-587, 1945.

27. GUHA, A. B; CH, TATOR. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma*, v. 28, n. 4, p. 481-490, 1988.
28. GUHA, A. B.; CH, TATOR; J, ROCHON. Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke*, v. 20, n. 3, p. 372-377, 1989.
29. GUTTMAN, L.; FRANKEL, H. L.; PAESLACK, V. Cardiac irregularities during labor in paraplegic women. *Paraplegia*, v. 3, n. 2, p. 141-151, 1965.
30. HEAD, H.; RIDDOCH, G. Autonomic bladder, excessive sweating and some reflex conditions in gross injuries of spinal cord. *Brain*, v. 40, n. 2-3, p. 188-263, 1917.
31. HILTON, J. A course of lectures on pain and the therapeutic influence of mechanical and physiological rest in accidents and surgical diseases. *Lancet*, v.2, n. 1942, p. 401-404, 1860.
32. HONG, Y.; CECHETTO, D. F.; WEAVER, L. C. Spinal cord regulation of sympathetic activity in intact and spinal rats. *Am J Physiol*, v. 266, n. 4, p. 1485-93, 1994.
33. ILLMAN, A.; STILLER, K.; WILLIAMS, M. The prevalence of orthostatic hypotension during physiotherapy treatment in patients with an acute spinal cord injury. *Spinal Cord.*, v. 38, n. 12, p. 741-747, 2000.
34. INNES, I. R.; KOSTERLITZ, H. W. The effects of preganglionic and postganglionic denervation on the responses of the incitating membrane to sympathomimetic substances. *J Physiol.*, London, v. 124, n. 1, p. 25-43, 1954.
35. JACOB, J. E. et al. Autonomic dysreflexia in a mouse model of spinal cord injury. *Neuroscience*, v. 108, n. 4, p. 687-693, 2001.
36. JOHNSON, R. H; PARK, D. M; FRANKEL, H. L. Orthostatic hypotension and the renin-angiotensin system in paraplegia. *Paraplegia*, v. 9, n. 3, p. 146-152, 1971.
37. KARLSSON, A. K. Autonomic dysreflexia. *Spinal Cord.*, v. 37, n. 6, p. 383-391, 1999.

38. KRASSIOUKOV, A. V.; WEAVER, L. C. Episodic hypertension due to autonomic dysreflexia in acute and chronic spinal cord-injured rats. *Am J Physiol.*, v. 268, n. 5, p. 2077-2083, 1995.
39. KRASSIOUKOV, A. V.; WEAVER, L. C. Morphological changes in sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury in rats. *Neuroscience*, v. 70, n. 1, p. 211-225, 1996.
40. KRASSIOUKOV, A. V.; JONSON, D. G.; SCHRAMM, L. P. Spinal interneurons are hyperresponsive to somatic and visceral stimuli after chronic spinal cord transection in the rat. *Neurosci Abstr.*, v. 26, n. 1-2, 2000.
41. KRENZ, N. R.; WEAVER, L. C. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. *Neuroscience*, v. 85, n. 2, p. 443-458, 1998.
42. KRENZ, N. R.; WEAVER, L. C. Effect of spinal cord transection on N-methyl-D-aspartate receptors in the cord. *J Neurotrauma.*, v. 15, n. 12, p. 1027-1036, 1998.
43. KRUM, H. et al. Steady state plasma [3H]-noradrenaline kinetics in quadriplegic chronic spinal cord injury patients. *J Auton Pharmacol.*, v. 10, n. 4, p. 221-226, 1990.
44. KURSH, E. D.; FREEHAFER, A.; PERSKY, L. Complications of autonomic dysreflexia. *J Urol.*, v. 118, n. 1, p. 70-72, 1977.
45. LAPORTE, R. E. et al. HDL cholesterol across a spectrum of physical activity from quadriplegia to marathon running. *Lancet*, v. 1, n. 8335, p. 1212-1213, 1983.
46. LEAL, P. R. et al. Haemodynamic changes after spinal cord transection are anaesthetic agente dependente. *Autonomic and autacoides*, v. 27, n. 4, p. 167-171, 2007.
47. LEAL, P. R. et al. A new modelo of autonomic dysreflexia induced by gastric distension in the spinal cord-transected rat. *Autonomic Neurosci.*, v. 141, n. 1-2, p. 66-72, 2008.
48. LEVI, L.; WOLF, A.; BELZBERG, H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description,

- intervention and prediction of outcome. *Neurosurgery*, v. 33, n. 6, p. 1007-1016, 1993.
49. LLEWELLYN-SMITH, I. J.; WEAVER, L. C. Changes in synaptic inputs to sympathetic preganglionic neurons after spinal cord injury. *J Comp Neurol.*, v. 435, n. 2, p. 226-240, 2001.
50. MAIGNAN, E. et al. Sympathetic activity in the rat: effects of anaesthesia on noradrenaline kinetics. *J Auton Nerv Syst.*, v. 80, n. 1-2, p. 46-51, 2000.
51. MAIOROV, D. N.; WEAVER, L. C.; KRASSIOUKOV, A. V. Relationship between sympathetic activity and arterial pressure in conscious spinal rats. *Am J Physiol.*, v. 272, n. 2, p. 625-631, 1997.
52. MAIOROV, D. N. et al. Role of spinal NMDA and AMPA receptors in episodic hypertension in conscious spinal rats. *Am J Physiol.*, v. 273, n. 3, p. 1266-1274, 1997.
53. MATHIAS, C. J. et al. Plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. *Clin Sci Mol Med.*, v. 49, n. 4, p. 291-299, 1975.
54. MATHIAS, C. J. et al. Enhanced pressor response to noradrenaline in patients with cervical spinal cord transection. *Brain*, v. 99, n. 4, p. 757-770, 1976.
55. MATHIAS, C. J. et al. Plasma catecholamines during paroxysmal neurogenic hypertension in quadriplegic man. *Circ Res.*, v. 39, n. 2, p. 204-208, 1976.
56. MATHIAS, C. J. et al. Cardiovascular control in recently injured tetraplegics in spinal shock. *QJMed.*, v. 48, n. 190, p. 273-287, 1979.
57. MATHIAS, C. J. ; FRANKEL, H. L. Cardiovascular control in spinal man. *Annu Rev Physiol.*, v. 50, p. 577-592, 1988.
58. MILLER, C. O.; JOHNS, D. G.; SCHRAMM, L. P. Spinal interneurons play a minor role in generating ongoing renal sympathetic nerve activity in spinally intact rats. *Brain Res.*, v. 918, n. 1-2, p.101-106, 2001.

59. MUKAND, J. et al. Midodrine for the management of orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury: A case report. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 82, n. 5, p. 694-696, 2001.
60. OSBORN, J. W. JÚNIOR; LIVINGSTONE, R. H; SCHRAMM, LP. Elevated renal nerve activity after spinal transection: effects on renal function. *Am J Physiol.*, v. 253, n. 4, p. 619-625, 1987.
61. OSBORN, J. W.; TAYLOR, R. F.; SCHRAMM, L. P. Chronic cervical spinal cord injury and autonomic hyperreflexia in rats. *Am J Physiol.*, v. 258, n. 1, p. 169-174, 1990.
62. ROCHE, W. J. et al. Catecholamine-induced hypertension in lumbosacral paraplegia: five case reports. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 81, n. 2, p. 222-225, 2000.
63. RODRIGUES, C. L. et al. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid throughout the first month after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Dig Dis Sci.*, v. 46, n. 8, p.1604-1609, 2001.
64. RODRIGUEZ, G. P. et al. Adrenergic receptors in insensitive skin of spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 67, n. 3, p. 177-1780, 1986.
65. SANSONE, G. R. et al. Cardiovascular responses to vaginocervical stimulation in the spinal cord-transected rat. *Am J Physiol.*, v. 273, n. 4, p. 1361-1366, 1997.
66. SILVER, J. R. The history of Guttmann's and Whitteridge's discovery of autonomic dysreflexia. *Spinal Cord.*, v. 38, n. 10, p. 581-589, 2000.
67. STJERNBERG, L.; BLUMBERG, H.; WALLIN, B. G. Sympathetic activity in man after spinal cord injury. Outflow to muscle below the lesion. *Brain*, v. 109, n. 4, p. 695-715, 1986.
68. SUGARMAN, B. Medical complications of spinal cord injury. *Q J Med.*, v. 54, n. 213, p. 3-18, 1985.
69. TAYLOR, R. F.; SCHRAMM, L. P. Differential effects of spinal transection on sympathetic nerve activities in rats. *Am J Physiol.*, v. 253, n. 4, p. 611-618, 1987.

70. TAYLOR, R. B.; WEAVER, L. C. Dorsal root afferent influences on tonic firing of renal and mesenteric sympathetic nerves in rats. *Am J Physiol.*, v. 264, n. 6, p.1193-1199, 1993.
71. TEASELL, R. W. et al. Cardiovascular consequences of loss of supraspinal control of the sympathetic nervous system after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 81, n. 4, p. 506-516, 2000.
72. TIBBS, P. A. et al. Studies of experimental cervical spinal cord transection Part I. *J Neurosurg.*, v. 49, n. 4, p. 558-562, 1978.
73. TIBBS, P. A. et al. Studies of experimental cervical spinal cord transection Part II. *J Neurosurg.*, v. 50, n. 5, p. 629-632, 1979.
74. TIBBS, P. A. et al. Studies of experimental cervical spinal cord transection Part III. *J Neurosurg.*, v. 50, n. 5, p. 633-638, 1979.
75. TIBBS, P. A. et al. Studies of experimental cervical spinal cord transection Part IV. *J Neurosurg.*, v. 52, n. 2, p.197-202, 1980.
76. TROSTEL, K. A.; KATZ, S. A; ORBORN, J. W. Functional evidence for sympathetic nerve activity in conscious cervical spinal rats. *Am J Physiol.*, v. 261, n. 2, p. 434-441, 1991.
77. TROSTEL, K. A.; OSBORN, J. W. Does the spinal cord generate functionally significant sympathetic activity in the awake rat. *Am J Physiol.*, v. 266, p.R1102-1010, 1994.
78. WALLIN, B. G.; STJERNBERG, L. Sympathetic activity in man after spinal cord injury. *Brain*, v. 107, n. 1, p.183-198, 1984.
79. WEAVER, L. C. et al. Central mechanisms for autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Prog Brain Res.*, v. 137, p. 83-95, 2002.
80. WILSON, R. H.; WHITESHED, M. C; MOOREHEAD, R. J. Problems in diagnosis and management of hypovolaemia in spinal injury. *Br J Clin Pract.*, v. 47, p. 224-225, 1993.
81. YARKONY, G. M.; KATZ, R. T.; WU, Y. C. Seizures secondary to autonomic dysreflexia. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 67, n. 11, p. 834-835, 1986.

ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PÓS-INJÚRIA MEDULAR

Francisco de Assis Aquino Gondim

José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Armenio Aguiar dos Santos

Francisco Hélio Rola

INTRODUÇÃO: ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS PÓS-INJÚRIA MEDULAR EM HUMANOS

Até meados do século XX, predominava no meio médico a crença de que as funções gastrintestinais permaneciam inalteradas após lesões medulares, exceto por disfunções no cólon e reto.³⁵ Entretanto, abundantes relatos posteriores destacaram as mais diversas formas de complicações gastrintestinais. O aumento da sobrevivência de pacientes com lesões medulares foi uma das razões fundamentais para tal mudança de conceitos. Apesar de tais mudanças, muitas lacunas persistem, principalmente no tocante ao entendimento das alterações da motilidade digestiva, uma vez que nem mesmo revisões mais aprofundadas⁴⁷ conseguem conciliar todos os achados em modelos animais com resultados em humanos.

O impacto das disfunções gastrintestinais sobre a qualidade de vida de pacientes com injúrias medulares é bastante significativo, tendo sido registrado em diversos estudos.^{39,49} Estima-se que até 10% das mortes de

pacientes vítimas de lesões medulares são consequência de complicações gastrointestinais.³³ Incontinência fecal também afeta 75% dos pacientes, determinando óbvias limitações sociais.²⁵ O conhecimento de tais complicações, a investigação dos mecanismos etiopatogênicos e a busca de terapias eficazes constituem, portanto, um novo desafio para possibilitar o manejo mais adequado e a melhora da qualidade de vida de tais pacientes.

As complicações gastrointestinais podem ser divididas de acordo com a fase evolutiva (aguda, crônica) e localização no trato digestivo. Seu reconhecimento é dificultado pelas alterações na sensibilidade abdominal, que em última instância dificultarão a determinação da causa, dada a presença de quadros clínicos bastante diversos ao da apresentação “clássica” em indivíduos sem injúria medular.³³

COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS NA FASE AGUDA DO TRM EM HUMANOS

No primeiro mês pós-injúria (fase aguda) e principalmente durante a fase de choque espinhal, destacam-se anormalidades na função hepática, sangramentos gastrointestinais e distensão gástrica e ileal como complicações comuns.⁵⁰ Disfunção hepática não específica, sem hiperbilirrubinemia, manifesta-se durante as primeiras semanas após lesões medulares, em até 50% dos pacientes.⁵⁰

Os sangramentos gastrointestinais ocorrem em até 20% dos pacientes agudamente injuriados, não existindo relatos de incidências similares em outros grupos de pacientes após doenças catastróficas.^{3,15} As hemorragias digestivas também eram bastante exacerbadas pelo uso rotineiro de altas doses de corticoides pós-injúria medular. Entretanto, estudos recentes aboliram essa prática, diminuindo os riscos em pacientes tratados com altas doses de esteroides. Modelos animais, entretanto, até o momento, não foram capazes de reproduzir o padrão de alterações observados em humanos.⁴⁷ É possível que em humanos a ingestão de álcool (comum em vítimas de TRM) também contribua para uma incidência aumentada de tais complicações.

Estima-se que a incidência de distensão ileal ou gástrica na primeira semana após lesão torácica alta ou cervical seja de 10%.^{15,51,53}

Íleo paralítico aparece como complicação mais frequente em injúrias cervicais ou torácicas altas e em pacientes com déficits neurológicos completos, estando, assim, sua duração, severidade e tempo de início relacionados com o nível e a severidade da lesão – parcial ou total.¹⁵

A síndrome de Wilkie, ou da artéria mesentérica superior, causada pela obstrução intermitente funcional do terceiro segmento do duodeno e a aorta, também foi descrita em pacientes com TRM, principalmente tetraplégicos.⁴¹ Tal síndrome consiste em dor epigástrica, plenitude pós-prandial, náusea e vômitos sendo o diagnóstico confirmado por estudo com bário. Sua incidência é estimada em 0,5% em pacientes com lesão medular sendo inibição do esvaziamento gástrico, refluxo esofágico, íleo paralítico e impaction colônica importantes diagnósticos diferenciais.⁴⁷

Pancreatite também pode ocorrer na fase aguda, até mesmo 3 dias pós TRM, sendo muitas vezes mascarada pelas alterações da sensibilidade abdominal.¹ Acredita-se que resulte de hiperestimulação do esfíncter de Oddi, ocasionada pela disregulação autonômica. Assim como as demais formas de abdômen agudo em tais pacientes, o diagnóstico depende da inclusão de pancreatite no leque de diagnóstico diferencial em pacientes com anorexia, febre, íleo persistente e hipotensão, sendo confirmado pelo aumento de amilase/lipase séricas e tomografia de abdômen. Além do aumento da incidência de pancreatite, pacientes com TRM apresentam incidência aumentada de colelitíase, por motivos ainda incertos.⁴⁷ Colecistite acalculosa também foi descrita em pacientes com TRM.⁴⁷ Alterações na motilidade da vesícula biliar pode ser um dos fatores responsáveis.⁴⁷

Em centros especializados, a incidência de complicações gastrintestinais vem diminuindo após a introdução de novas técnicas, tais como a neuro-estimulação transabdominal – NET,³⁸ capaz de prevenir a ocorrência de íleo paralítico, dilatação gástrica e obstrução intestinal em um grande número de pacientes. Além disso, a NET parece diminuir a utilização de sondas nasogástricas e prevenir as sequelas da distensão abdominal aguda e a restrição de movimentos respiratórios. A produção de movimentos intestinais, três dias após TM, mostra uma aparente melhora de arcos reflexos envolvendo medula – trato gastrin-

testinal.³⁸ Outras técnicas de estimulação magnética da medula espinhal também parecem melhorar o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrointestinal / colônico, sendo, portanto, terapias promissoras para os distúrbios gastrointestinais em pacientes com lesões medulares.^{12,27,28}

Complicações gastrointestinais durante a fase crônica

A longo prazo, as complicações gastrointestinais se acumulam ao longo de todo o trato gastrointestinal, principalmente em pacientes tetraplégicos, onde alterações autonômicas e disfunção respiratória são mais pronunciadas.

Inadequada higiene oral leva a gengivite severa e doença periodontal, principalmente em tetraplégicos.⁴⁸ Xerostomia iatrogênica (diminuição da produção de saliva) causada pelo uso de drogas anticolinérgicas e contra a espasticidade também intensificam o quadro.⁴⁷ Apesar de o esôfago poder ser afetado na fase aguda, especialmente por lesões penetrantes, as repercussões sobre a função do esôfago são mais acentuadas na fase crônica. Permanência na posição de supino no leito e uso dos músculos abdominais na tentativa de aliviar a constipação crônica podem determinar refluxo esofágico.⁴⁷ Contrações esofágicas de baixa amplitude também são características em pacientes com lesão medular, levando a refluxo e esofagite.²³ Os sintomas de esofagite também são em geral menos acentuados em tais pacientes levando a diagnóstico tardio.⁴⁶

Constipação é um dos problemas gastrointestinais de maior impacto na fase crônica. A incidência exata depende da definição de constipação. Contudo, impactação fecal, constipação crônica e incontinência fecal afetam mais de 80% dos pacientes com injúria medular.²⁵ A incidência de constipação parece ser, entretanto, menor nos primeiros 5 anos pós-TRM, indicando um possível efeito cumulativo da distensão colônica causada pela constipação ao longo dos anos.⁴⁷ De fato, um estudo radiológico recente, visando quantificar radiologicamente a presença de constipação, megacólon e impactação fecal mostrou que 74% dos pacientes com injúria medular apresentam megacólon (diâmetro colônico maior que 6cm) e 55% apresentam constipação

(retenção moderada a severa em todos os segmentos) por critérios radiológicos.¹⁷ Fatores de risco para megacólon incluíam idade avançada, longa duração pós-injúria, sintomas de distensão abdominal, constipação radiológica, uso de agentes laxativos ou anticolinérgicos.

Ainda nesta fase, sintomas gastrintestinais capazes de alterar o estilo de vida ou necessitar de tratamento crônico foram descritos em 27% dos pacientes.⁴⁹ Hemorroidas (74%), distensão abdominal (43%) e hiperreflexia autonômica oriunda do trato gastrintestinal têm maior incidência, apesar de determinarem um menor impacto sobre a qualidade de vida.⁴⁹ Vinte e três por cento dos pacientes necessitam de pelo menos uma admissão hospitalar por problemas GIs, que têm incidência aumentada com o tempo.⁴⁹

Em um trabalho recente, Glickman demonstrou o impacto dos distúrbios colônicos na qualidade de vida dos pacientes com lesões medulares. Nesse estudo, a maioria dos pacientes necessitava de utilizar mais de um método alternativo (tais como laxante, supositório) para a normalização da frequência de defecação.⁹

Alterações da motilidade gastrointestinal em humanos e modelos experimentais

Disfunções da motilidade no intestino grosso, ânus e reto foram bastante estudadas em pacientes com TRM. O cólon proximal recebe constantemente quantidades significativas de uma suspensão líquida que, ao longo de 1 ou 3 dias, terá seu conteúdo de água diminuído, assumindo uma composição mais sólida até sua eventual evacuação final pelo reto. A execução de tais movimentos depende tanto da atividade dos plexos de Auerbach e de Meissner quanto da inervação extrínseca (simpática e parassimpática) proveniente da medula espinal, esta última, sendo marcadamente afetada pelo TRM, levando a lentificação dos movimentos peristálticos colônicos. Em consequência, tais pacientes apresentam lentificação do trânsito no intestino grosso,^{24,30} alterações na complacência do sigmoide³¹ e aumento dos picos de contração colônica. Um recente estudo em seres humanos, entretanto, mostra que o efeito da transecção varia regionalmente,

alterando a atividade fásica motora e o trânsito pós-prandial no cólon descendente, apesar de a motilidade do sigmoide permanecer preservada.² Em ratos, a TM torácica determina uma diminuição marcante da motilidade do cólon distal, nos primeiros dias pós TM, retornando gradualmente aos níveis basais após 7 dias.³² Além disso, injúrias medulares interferem com o chamado reflexo gastrocólico. Em condições normais, a ingestão de alimentos, principalmente pela manhã, leva a um aumento das chamadas contrações migratórias gigantes colônicas, levando ao ato da defecação.⁴⁷ Pacientes com injúria medular parecem apresentar alterações na intensidade de tal reflexo.⁹

Outros aspectos da fisiologia gastrointestinal bastante afetados por injúrias medulares são a continência fecal e fase final de defecação. A continência fecal é mantida pela atividade dos esfíncteres anais. A ação conjunta do esfíncter anal interno (musculatura lisa), esfíncter anal externo (musculatura estriada) e músculos pubo retais mantêm o reto fechado.⁴³ O esfíncter anal interno é o maior contributor para a manutenção da pressão do canal retal em repouso, permanecendo sua função inalterada após injúrias medulares.⁵ O esfíncter anal externo responde a estimulação mecânica ou dilatação rápida do reto, levando ao chamado reflexo de retenção fecal.⁴² A defecação voluntária começa com a sensação de dilatação retal causada pelo avanço das fezes.¹⁶ Tal dilatação determina distensão do músculo pubo retal e da parede retal, levando a geração da sensação de urgência em defecar. Quando as fezes atingem o esfíncter interno, há um processo de relaxamento automático, (reflexo ano-retal inibitório) e o esfíncter anal externo contrai voluntariamente para manter a continência. Em condições socialmente apropriadas, o esfíncter anal externo e músculo pubo-retal relaxam, a glote é fechada, o diafragma desce, os músculos abdominais se contraem para aumentar a pressão intra abdominal via uma manobra de Valsalva.¹⁶

Indivíduos com TRM desenvolvem o chamado “intestino neurogênico”, termo utilizado para definir uma série de manifestações descritas a seguir.⁴⁷ Alguns autores separam tais complicações em disfunções do neurônio motor superior *versus* inferior. Na síndrome do intestino neurogênico por lesão do neurônio motor inferior (lesões abaixo de T10), observa-se peristalse lenta, levando à absorção ex-

cessiva de água e fezes endurecidas. Como o reflexo inibitório ano-retal é mantido mesmo em lesões do cone medular ou cauda equina, observa-se também incontinência fecal.⁴⁷ Na síndrome do intestino neurogênico por lesão do neurônio motor superior (lesões acima do cone medular), observa-se lentificação do trânsito colônico (apesar de aumento da peristalse segmentar), aumento do tônus do esfíncter anal externo, levando a espasticidade que pode ocasionar obstrução e aumento do reflexo de retenção fecal causando megacólon.⁴⁷

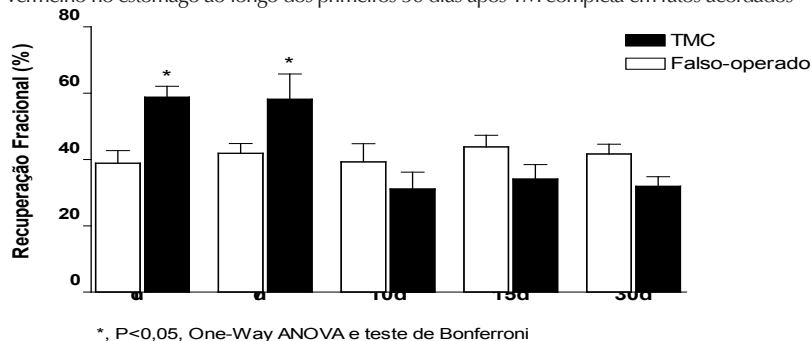
Alterações na motilidade digestiva alta em pacientes com injúria medular representam um tópico menos estudado e, portanto, mais controverso na literatura médica.

A chamada “síndrome da disfunção da motilidade gastroduodenal” já foi descrita em pacientes com TRM, sendo caracterizada por sintomas de náuseas, dor e vômitos.⁴ Entretanto, sua diferenciação da chamada síndrome de Wilkie ou da artéria mesentérica superior é muitas vezes difícil. Um recente estudo em seres humanos, utilizando eletrogastrografia, técnica ainda de limitada padronização, foi incapaz de demonstrar diferenças na atividade gástrica mioelétrica pré ou pós-prandial em paciente com injúria medular.²⁹

Alterações nas taxas de esvaziamento gástrico ainda são um tópico controverso na literatura, sendo de nosso conhecimento oito trabalhos em humanos, relativos à fase crônica, pós injúria medular, todos com um número pequeno de indivíduos e resultados bastante divergentes: seis deles relataram inibição do esvaziamento gástrico de líquidos ou sólidos,^{4,21,22,44,45,54} enquanto os outros dois não encontraram alterações.^{37,55}

Desde 1995, iniciamos estudos sobre o efeito de TM completas sobre o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Inicialmente observamos que a transecção medular cervical (ente C7 e T1) ou torácica alta (entre T4 e T5) inibe o esvaziamento gástrico (EG), trânsito intestinal e gastrointestinal de líquido em ratos acordados, durante a primeira semana após transecção medular.^{10,11,12} Em observações subsequentes, descrevemos que o efeito da transecção medular torácica era diverso sobre o EG e trânsito gastrintestinal de líquido: 10 dias após TM torácica o EG encontrava-se normalizado, enquanto o trânsito intestinal permanecia lentificado⁴⁰ (Figura 1).

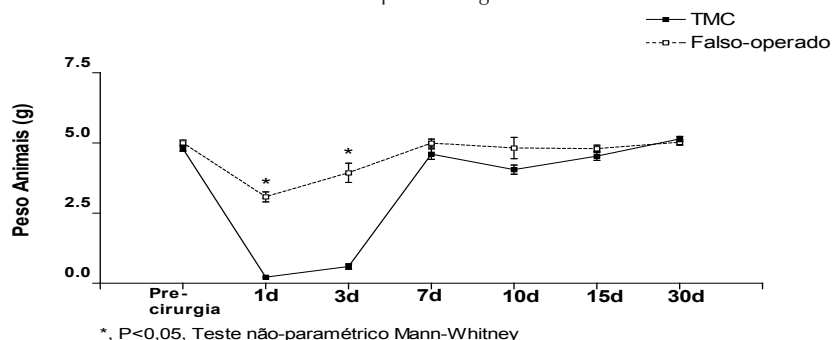
Figura 1 - Efeito da TM completa torácica alta (entre T4 e T5) sobre a recuperação de corante fenol vermelho no estômago ao longo dos primeiros 30 dias após TM completa em ratos acordados



Fonte: Elaborada pelos autores.

Qualls-Creekmore e colaboradores³⁶ demonstraram em ratos submetidos a transecções completas ou contusões ao nível de T3 que o efeito de lesões medulares no esvaziamento gástrico (modelo do C13, ácido octanoico) permanecia por pelo menos 3 semanas após injúria incompleta, com recuperação posterior. Em animais com transecção medular ao nível de T3 não houve normalização do esvaziamento gástrico. No nosso modelo experimental,⁴⁰ os animais apresentaram melhora marcante da função colônica após 7 dias (detectada mediante aumento do volume de defecação, Figura 2), enquanto no estudo de Qualls-Creekmore et al., a função colônica não foi estudada.³⁶

Figura 2 - Variações diárias no peso das fezes dos animais falso operados e dos animais submetidos à transecção medular (TM) torácica alta imediatamente antes e ao longo de 30 dias após a cirurgia.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Essa inibição da motilidade digestiva alta parece ser, pelo menos parcialmente, secundária a uma preponderância da atividade vagal e não resultado de hiperreflexia autonômica.¹² Nesse estudo, no qual avaliamos os mecanismos neurais envolvidos na inibição do esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal 1 dia após a TM completa em ratos acordados, utilizando bloqueadores autonômicos e cirurgias, houve bloqueio mediante realização de vagotomia subdiafragmática, bem como após administração de ioimbina, sugerindo a participação de vias vagais não adrenérgicas e não colinérgicas.

Tong e colaboradores⁵² também demonstraram que a inibição da motilidade digestiva era independente da atividade aferente simpática, sugerindo que a alteração da sensibilidade reflexa vagal pela interrupção de estímulos carreados pelo trato espino-solitário em direção aos núcleos vagais do tronco encefálico era responsável pelo fenômeno. Kabatas e colaboradores também descreveram – em um modelo animal de contusão da medula espinhal em ratas – retardo de esvaziamento gástrico e da motilidade gastrointestinal, bem como redução de 30% na atividade purinérgica rápida no antro e duodeno 48h após injúria medular.²⁰

No nosso modelo de TM torácica, também observamos que a limpeza colônica antes da injúria medular, realizada através do prolongamento do jejum e pré-tratamento com lactose, prevenia o desenvolvimento da inibição de esvaziamento gástrico e trânsito GI em ratos,¹³ sugerindo que a exacerbação de reflexos inibitórios era fenômeno essencial para o desenvolvimento pleno de inibição gastrointestinal após transecção medular completa.

Os achados descritos acima, demonstrando a participação da transmissão não adrenérgica e não colinérgica no fenômeno nos fez avaliar o papel de vias dopaminérgicas e serotoninérgicas na inibição da motilidade gastrointestinal alta pós transecção medular torácica completa em ratos acordados. Dada a presença de diferenças na inervação das porções altas e baixas do trato digestivo, é possível que mais de um mecanismo seja importante para o desencadeamento da inibição da motilidade digestiva pós TRM. Essa especulação é advinda do fato de que, apesar de evidências experimentais mostrarem alterações

na atividade de núcleos vagais no tronco encefálico,⁵² houve extinção do fenômeno mediante limpeza colônica pré-injúria.¹³

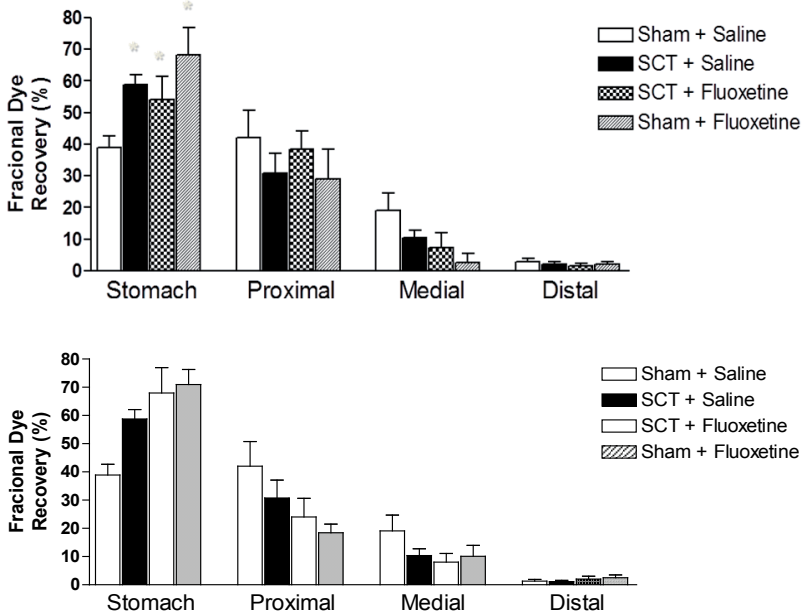
Evidências recentes em humanos demonstraram uma maior importância da inibição da motilidade digestiva baixa sobre a motilidade digestiva alta após TRM.¹⁴ A inibição da motilidade gastrintestinal baixa pode ativar reflexos inibitórios intestino-intestinais, entero-gástricos e colono-gástricos em animais experimentais.^{18,19} Fynne e colaboradores observaram um prolongamento do tempo do trânsito orocecal após lesões medulares altas (cervicais e torácicas altas) e baixas (cone medular e cauda equina).⁶ Outra evidência importante sobre a interação entre reflexos gastrintestinais pela distensão dos tratos digestivos alto e baixo foi relatada por nosso grupo.²⁶ Nesses experimentos, hiperreflexia autonômica foi desencadeada de modo mais proeminente após lesões cervicais do que após lesões torácicas; foi mais evidente após lesões cervicais que após lesões medulares torácicas altas; e mais pronunciada após distensões colônicas do que gástricas. Hiperreflexia autonômica secundária a distensões gástricas era mais leve e poderia ser atenuada ou mesmo abolida após distensões colônicas prévias.²⁶

A estrutura da neurotransmissão periférica dopaminérgica e serotoninérgica é muito complexa. Serotonina atua tanto como mensageiro na transmissão parácrina, quanto como neurotransmissor. No trato digestivo, a serotonina é estocada principalmente nas células enterocromafins e funciona como transdutor sensitivo. Ela ativa aferentes primários intrínsecos e extrínsecos para iniciar reflexos peristálticos e secretórios.⁷ Serotonina das células enterocromafins é liberada mediante distensão colônica.⁷

Nossos resultados preliminares demonstraram que o pré-tratamento com 1 e 7 doses de fluoxetina i.p. desencadearam inibição do esvaziamento gástrico e preveniram a inibição da motilidade digestiva induzida por TMs (Figura 3). O pré-tratamento com sumatriptano (agonista de receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}) ou cisaprida (agonista de receptores 5-HT₄) também previnem a inibição de motilidade GI induzida por TMs, enquanto ondansetron (antagonista de receptores 5-HT₃) foi ineficaz em prevenir tal inibição. Metocloprami-

da (bloqueador de receptores dopaminérgicos D2, antagonista de receptores 5-HT-3 e agonista de receptores 5-HT-4) também foi ineficaz. Entretanto, o pré-tratamento com 4-cloro-L-fenilalanina (pCPA), que depleta e inibe a síntese de serotonina, também preveniu o efeito das TMs sobre a motilidade GI. Esses achados sugerem que a inibição da motilidade digestiva baixa por TMs causa distensão colônica, liberando serotonina e modulando reflexos intestino-intestinais, enterogástricos e colono-gástricos. Estudos futuros são necessários para entender essa complexa neurofisiologia e uma possível oportunidade para teste de novas terapias para os distúrbios GIs em pacientes com TRM.

Figura 3 - Efeito do tratamento com fluoxetina sobre o esvaziamento gástrico e trânsito GI de líquido em ratos acordados com e sem TM torácica. A porção superior mostra o efeito de um pré-tratamento isolado (1 dose), enquanto a porção inferior mostra o efeito do pré-tratamento crônico (7 doses)



BIBLIOGRAFIA

1. BERLLEY, M. H.; WILMOT, C. B. Acute abdominal emergencies during the first four weeks after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 65, p. 687-690. nov. 1984.
2. BRUNINGA, K.; CAMILLERI, M. Colonic motility and tone after spinal cord and cauda equina injury. *Am J Gastroenterol.*, v. 92, p. 891-894, maio 1997.
3. EPSTEIN, N.; HOOD, D. C.; RANSOHOFF, J. Gastrointestinal bleeding in patients with spinal cord trauma. *J Neurosurg.*, v. 54, p. 16-20, jan. 1981.
4. FEALEY, R. D. et al. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterology*, v. 87, p. 69-75, jul. 1984.
5. FRENCKNER, B. Function of the anal sphincters in spinal man. *Gut.*, v. 16, p. 638-644. ago.1975.
6. FYNNE, L. et al. Gastric and small intestinal dysfunction in spinal cord injury patients. *Acta Neurol. Scand*, v. 125, n. 2, p. 123-128. fev. 2012.
7. GERSHON, M. D., 2013. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opinion Endocrinol. Diabetes Obes.*, v. 20, p. 14-21. fev. 2013.
8. GLICK, M. E. et al. Colonic dysfunction in patients with thoracic spinal cord injury. *Gastroenterology*, v. 86, p. 287-294, fev. 1984.
9. GLICKMAN, S.; KAMM, M. A. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet*, v. 15, n. 347, p. 1651-1653, jun. 1996.
10. GONDIM, F. A. A., OLIVEIRA, G. R., ROLA, F. H. Complicações clínicas de lesões medulares. *Rev Bras Neurol.*, v. 34, p. 47-54. 1998.
11. GONDIM, F. A. et al: Decreased gastric emptying, intestinal and gastrointestinal transit of liquid after complete spinal cord

- transection. *Braz J Med Biol Res.*, v. 31, n. 12, p. 1605-1610, dez. 1998.
12. GONDIM, F. A. A. et al. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Auton. Neurosci.*, v. 87, p. 52-58, fev. 2001.
 13. GONDIM, F. A. et al. Effect of preinjury large bowel emptying on the inhibition of upper gastrointestinal motility after spinal cord injury in rats. *Dig. Dis. Sci.* v. 48, n. 9, p. 1713-1718, set. 2003
 14. GONDIM, F. A.; DE OLIVEIRA, G. R.; THOMAS, F. P. Upper gastrointestinal motility changes following spinal cord injury. *Neurogastroenterol Motil.*, v. 22, p. 2-6, jan. 2010.
 15. GORE, R. M.; MINTZER, R. A.; CALENOFF, L. *Gastrointestinal complications of spinal cord injury. Spine*, v. 6, n. 6, p. 538-544, nov. 1981.
 16. GRIFFITHS, D. M. The physiology of continence: idiopathic fecal constipation and soiling. *Semin Pediatr Surg.*, v. 11, n. 2, p. 67-74, maio 2002.
 17. HARARI, D.; MINAKER, K. L. Megacolon in patients with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord.*, v. 38, n. 6, p. 331-339, jun. 2000.
 18. JOHANSSON, B.; LANGSTON, J. Reflex influence of mesenteric afferents on renal, intestinal and muscle blood flow and on intestinal motility. *Acta Physiol. Scand.*, v. 61, p. 400-412, ago. 1964.
 19. JOHANSSON, B.; JONSSON, O.; LJUNG, B. Tonic supraspinal mechanisms influencing the intestino-intestinal inhibitory reflex. *Acta Physiol. Scand*, v. 72, p. 200-204, jan. 1968.
 20. KABATAS, S. et al. Neural and anatomical abnormalities of the gastrointestinal system resulting from contusion spinal cord injury. *Neuroscience*, v. 154, n. 4, p. 1627-1638, jul. 2008

21. KAO, C. H. et al. Gastric emptying in male neurologic trauma. *J Nuclear Medicine*, v. 39, n. 10, p. 1798-1801, out. 1998.
22. KAO, C. H. et al. Gastric emptying in spinal cord injury patients. *Dig Dis Sci*, v. 44, n. 8, p. 1512-1515, ago. 1999.
23. KATZKA, D. A. Motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.*, v. 28, p. 905-915, 1999.
24. KESHAVARZIAN, A. et al. Delayed colonic transit in spinal cord-injured patients measured by Indium-111 amberlite scintigraphy. *Am J Gastroenterol*, v. 90, n. 8, p. 1295-1300, ago.1995.
25. KROGH, K. et al. Colorectal function in patients with spinal cord lesions. *Dis Colon Rectum*, v. 40, n. 10, p. 1233-1239, out. 1997.
26. LEAL, P. R. et al. A new model of autonomic dysreflexia induced by gastric distension in the spinal cord-transected rat. *Auton Neurosci.*, v. 18, n. 141, p. 66-72, ago. 2008.
27. LIN, V. W. et al. Functional magnetic stimulation facilitates gastrointestinal transit of liquids in rats. *Muscle Nerve*, v. 26, n. 3, p. 919-924, jun. 2000.
28. LIN, V. W. et al. Functional magnetic stimulation facilitates colonic transit in rats. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 82, p. 969-972, 2001.
29. LU, C. et al Gastric myoelectrical activity in patients with cervical spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, v. 93, p. 2391-2396, 1998.
30. MENARDO, G. et al. Large-bowel transit in paraplegic patients. *Dis Colon Rectum.*, v. 30, p. 924-928, 1987.
31. MESHKINPOUR, H.; NOWROOZI, F.; GLICK, M. E. Colonic complications in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 64, p. 111-112, 1982.
32. MESHKINPOUR, H. et al. Effects of thoracic spinal cord transection on colonic motor activity in rats. *Paraplegia*, v. 23, p. 272-276, 1985.
33. MILLER, L. S.; STAAS JÚNIOR, W. E.; HERBISON, G. J. Abdominal problems in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 56, p. 405-408, 1975.

34. OLIVEIRA, G. et al. On the role of non-adrenergic non-cholinergic pathways involved in the delay of upper gastrointestinal motility after spinal cord transection in awake rats. *Neurogastroenterol Motil.*, v. 18, 2006.
35. POLLOCK, L. J.; FINKELMAN, I. The digestive apparatus in injuries to the spinal cord and cauda equina. *Surg Clin North Amer.*, p. 259-268, fev. 1954.
36. QUALLS-CREEKMORE, E.; TONG, M.; HOLMES, G. M. Time-course of recovery of gastric emptying and motility in rats with experimental spinal cord injury. *Neurogastroenterol Motil.*, v. 22, p. 62-69, 2010.
37. RAJENDRAN, S. K. et al. Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am J Gastroenterol*, v. 87, p. 1614-1617, 1992.
38. RICHARDSON, R. R.; MEYER JÚNIOR, P. R.; RAIMONDI, A. J. Transabdominal neurostimulation in acute spinal cord injuries. *Spine*, v. 4, p. 47-51, 1979.
39. ROACH, M. J.; FROST, F. S.; CREASEY, G. Social and personal consequences of acquired bowel dysfunction for persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, v. 23, p. 263-269, 2000.
40. RODRIGUES, C. L. et al. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid throughout the first month after thoracic spinal cord transection in awake rats. *Dig Dis Sci*, v. 46, p. 1604-1609, 2001.
41. ROTH, E. J. et al. Superior mesenteric artery syndrome in acute traumatic quadriplegia: case reports and literature review. *Arch Phys Med Rehabil.*, v. 72, p. 417-420, 1991.
42. SAPSFORD, R. R.; HODGES, P. W. Contraction of the pelvic floor muscles during abdominal maneuvers. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 82, p. 1081-1088, 2001.
43. SCHWEIGER, M. Method for determining individual contributions of voluntary and involuntary anal sphincters to resting tone. *Dis Colon Rectum.*, v. 22, p. 415-416, 1979.
44. SEGAL, J. L. et al. Metoclopramide-induced normalization of impaired gastric emptying in spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, v. 82. p. 1143-1148, 1987.

45. SEGAL, J. L.; MILNE, N.; BRUNEMANN, S. R. Gastric emptying is impaired in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*, v. 90, p. 466-470, 1995.
46. SINGH, G.; TRIADAFILOPOULOS, G. Gastroesophageal reflux disease in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.*, v. 23, p. 23-27, 2000.
47. STIENS, S. A.; FAJARDO, N. R.; KORSTEN, M. A. Spinal Cord Medicine Lin VW (ed). *The Gastrointestinal System after Spinal Cord Injury*. New York: Demos, 2003, p. 321-348.
48. STIEFEL, D. J. et al. A comparison of oral health in spinal cord injury and other disability groups. *Spec Care Dentist*, v. 13, p. 229-235, 1993.
49. STONE, J. M. et al. Chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients: a prospective analysis. *Am J Gastroenterol.*, v. 85, p. 1114-1119, 1990.
50. SUGARMAN, B. Medical complications of spinal cord injury. *Q J Med.*, v. 54, p. 3-18, 1985.
51. SUTTON, R. A. et al. Acute gastric dilatation as a relatively late complication of tetraplegia due to very high cervical cord injury. *Paraplegia*, v. 19, p. 17-19, 1981.
52. TONG, M.; HOLMES, G. M. Gastric dysreflexia after acute experimental spinal cord injury in rats. *Neurogastroenterol Motil.*, v. 21, p. 197-206, 2009.
53. WATSON, N. Late ileus in paraplegia. *Paraplegia*, v. 19, p.13-16. 1981.
54. YAMADA, S. Effect of chronic cervical spinal cord injuries on gastric emptying. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, v. 84, p. 2504-2512, 1987.
55. ZHANG, R. L. et al. Gastric emptying rates to liquid and solids meals appear to be unaffected by spinal cord injury. *Am J Gastrenerol.*, v. 89, p. 1856-1858, 1994.

DISFUNÇÃO SEXUAL PÓS-INJÚRIA MEDULAR

*Florian Patrick Thomas
Davi Farias de Araújo*

DISFUNÇÃO SEXUAL

A saúde sexual é um importante fator que integra o bem-estar biopsicossocial pessoal. Para que se tenha uma boa saúde sexual, é ideal que haja uma interação adequada entre seus componentes paralelos interdependentes, ou seja, as emoções, a intimidade, a libido e as fases do ciclo de resposta sexual (excitação, platô, orgasmo e resolução). Felizmente, questões sexuais nas lesões medulares (LM) muitas vezes podem ser tratadas com sucesso.

FISIOLOGIA SEXUAL

Várias funções hormonais, neurais, neuroquímicas, arteriais e venosas devem interagir efetivamente para a promoção de uma boa função sexual.⁵ Os processos que levam à ereção em homens e ao intumescimento labial e clitoriano, vasocongestão vaginal e lubrificação na mulher começam com a estimulação mental ou sensorial. Os componentes mentais ou psicogênicos podem contar com imaginação, memória, odores, sons ou estimulação visual. Os sinais de estimulação são mediados por vias simpáticas que conectam o cérebro com segmentos da medula espinhal entre T10 e L2 e che-

gam aos órgãos sexuais através dos nervos hipogástrico e pudendo. Estimulações somato-sensitivas são consideradas, nesse caso, reflexogênicas, involuntárias ou assexuais. Elas são mediadas, em consequência de uma bexiga cheia ou devido a estímulos de pressão ou toque em zonas erógenas nos dermatômos dos segmentos S2-4 sacrais, via fibras aferentes através dos nervos pudendos e pélvicos, tendo como componentes eferentes fibras levadas pelos nervos pélvicos. Inter-relações entre cérebro e sensações mediadas pelo nervo vago também foram sugeridas.⁸

Nos homens, os dois componentes resultam em um fluxo de sangue até oito vezes maior nos corpos cavernosos, alongamento da túnica albugínea, compressão de plexos venulares e de veias emissárias e, conseqüentemente, redução da saída de sangue do pênis. Juntamente com a contração do músculo isquiocavernoso, o aumento do fluxo arterial e a diminuição do retorno venoso resultam no aumento da pressão intracavernosa e, por fim, na ereção peniana. A lubrificação masculina resulta a partir de estimulação do ducto deferente e da vesícula seminal através das mesmas fibras simpáticas T12-L2, enquanto a ejaculação ocorre quando o aumento da atividade das fibras parassimpáticas e somáticas de S2 a S4 provoca a contração dos músculos do assoalho pélvico (bulboesponjoso e isquiocavernosos) através dos nervos pélvico e pudendo, respectivamente. Nas mulheres, as secreções das glândulas de Bartholin são consideradas o equivalente da lubrificação masculina. O orgasmo é definido como um reflexo em que o cérebro interpreta uma constelação de vários eventos distintos como prazeroso; isto é seguido por uma fase de resolução com o relaxamento e um período refratário variável, estando este último presente apenas nos homens.

DISFUNÇÃO SEXUAL APÓS TRAUMA MEDULAR

Os resultados do trauma da medula espinhal na função sexual variam muito e são difíceis de prever. Em um dado paciente, a disfunção depende do nível e completude da lesão, da preservação da função sensitiva e da síndrome específica de LM. A libido normal-

mente não é prejudicada diretamente, mas pode ser afetada indiretamente por disfunção de comorbidades cerebrais, depressão, stress, drogas e uso de medicamentos.

Em LM, as vias simpáticas psicogênicas vindas do e direcionadas para o cérebro são mais frequentemente prejudicadas do que as vias reflexogênicas parassimpáticas, visto que a maioria das lesões ocorre acima dos segmentos sacrais. Com LM acima de T6, as respostas reflexas se apresentam normais ou aumentadas (embora ereções possam ser mal sustentadas), enquanto que as respostas psicogênicas são diminuídas ou abolidas. Com lesões nos segmentos sacrais, o oposto é verdadeiro. Alguns pacientes são incapazes de obter qualquer ereção; em outros, ereções são possíveis, mas inadequadas para a relação sexual. Quando a ejaculação ocorre, existe a possibilidade de ocorrer um refluxo do sêmen ocasionado pela disfunção esfíncteriana (aspecto difícil de determinar sem testes específicos), uma vez que o simpático perdeu sua capacidade de aumentar o tônus do esfíncter. Além disso, a propulsão do sêmen através do pênis pode ser interrompida. Mulheres com LM completas acima de T9 mantêm a lubrificação e a vasocongestão apenas por via reflexa (mas não pela psicogênica), enquanto as respostas psicogênicas persistem em casos de lesões abaixo de T12. Por outro lado, a persistência da capacidade de se obter orgasmos em pacientes com LM completas entre C4 e T9 tem sido relatada em mulheres, podendo ser explicada pela existência de percursos gênito-cerebrais através do nervo vago, ou seja, de vias independentes da medula espinal.⁸

ABORDAGEM CLÍNICA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E COMORBIDADES

A coleta da história da saúde sexual completa antes e depois da LM é muito importante; o exame físico deve abordar particularmente características genitais e vasculares. Comorbidades comuns precisam ser consideradas, especialmente quando levamos em conta a idade do paciente, uma vez que tais condições interdependentes constituem fatores de risco adicionais para a disfunção sexual. Estas

incluem: doenças cardiovasculares periféricas e cerebrais, doenças articulares degenerativas, deficiências hormonais, doenças psiquiátricas, doenças neurodegenerativas e distúrbios do sono, lesões cerebrais traumáticas, síndrome metabólica e outros distúrbios metabólicos como a deficiência de vitamina B12, disfunção da tireoide, doenças renais e hepáticas, tabagismo e problemas de relacionamento. As drogas mais comumente associadas à disfunção sexual incluem agentes quimioterápicos, metildopa, beta e do canal de cálcio agentes bloqueadores, diuréticos, terazosina, digoxina, ansiolíticos, neurolépticos, anticonvulsivantes, antidepressivos, descongestionantes nasais, agentes hipolipemiantes, medicamentos para doença de úlcera péptica, e dor de medicamentos, além de álcool e drogas ilícitas.

COMPLICAÇÕES

A atividade sexual pode levar a várias complicações em pessoas com LM. Posições e movimentos associados podem levar a espasmos; também pode ocorrer que os pacientes desenvolvam espasmos em ocasiões em que deixam de utilizar drogas para espasticidade antes da atividade sexual de forma planejada por causa de seu conhecido impacto negativo sobre a função sexual. Dores não espásticas também consistem em um grande risco. Lesões de pele e mucosa podem ocorrer passando despercebidas a menos que sejam procuradas. O priapismo também pode se desenvolver, tanto espontaneamente quando associado a medicamentos. Nos casos de disreflexia autonômica, o risco mais grave é hipotensão, que pode ocorrer pelos efeitos combinados de inibidores PDE-5 (fosfodiesterase tipo 5) e drogas como terazosina.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Opções farmacológicas se direcionam em grande parte para a disfunção sexual em homens, mais especificamente para a disfunção erétil. Poucos estudos têm abordado outros componentes da saúde sexual em homens ou mulheres. Devido à complexa e pouco óbvia

interação de múltiplos fatores de comorbidade estáticos e dinâmicos, a avaliação e o tratamento da disfunção sexual é um desafio. A equipe de tratamento que aborde os aspectos psicológicos – médicos, agentes de reabilitação e de enfermagem – bem como interações medicamentosas, pode ser mais bem-sucedida do que um praticante solitário. No Serviço de Lesões Medulares de St. Louis, Missouri, EUA, essa abordagem começa com a ação de profissionais de enfermagem que perguntam a pacientes internados e ambulatoriais se estão satisfeitos com a sua saúde sexual e se estão interessados em informações adicionais sobre saúde sexual.³ Caso os pacientes se mostrem motivados a falar com um profissional de saúde, eles são encaminhados para um psicólogo, que avalia os problemas do paciente (e, se apropriado, o parceiro), oferece aconselhamento e, se desejado, realiza encaminhamento para outros membros da equipe médica. Os cuidados são prestados até que as respostas ao tratamento sejam otimizadas.

Tratamento hormonal

A deficiência de testosterona, embora bastante comum em LM, parece ser uma causa rara de disfunção sexual. Quando presente, o tratamento é mais inclinado para melhorar a libido do que a função erétil. Suplementos de testosterona podem aumentar o risco de doença benigna e maligna da próstata. A testosterona é disponível em diferentes formulações.

Agentes Tópicos

Vários agentes farmacológicos têm sido formulados para administração via injeção intracavernosa ou por esferas intrauretrais em concentrações variadas, tanto de forma isolada como em combinação de diferentes agentes.⁵ Estes incluem papaverina (relaxante do músculo liso), aprostadil (prostaglandina E1) e fentolamina (antagonista alfa-adrenérgicos). O MUSE (sistema uretral de medicação de aprostadil para a ereção) parece ser menos eficaz do que a papaverina, fentolamina ou aprostadil injetável.

Bombas de Vácuo

Estes dispositivos dependem de pressão negativa para aumentar o fluxo sanguíneo para o pênis e manter tumescência através de um anel de constrição colocado na base. Modelos mecânicos exigem grande destreza manual ou mesmo auxílio de um colaborador, enquanto bombas elétricas podem ser mais fáceis de usar. Enquanto a eficácia é alta, uma falha pode resultar da falta de tumescência proximal ao anel de tensão.⁹ Uma banda de constrição por si só pode ser útil (e menos dispendiosa) em ocasiões em que ereções podem ser alcançadas, mas não mantidas.⁵

Inibidores de fosfodiesterase 5 (inibidores de PDE-5)

Inibidores de PDE-5 bloqueiam a enzima que quebra o GMPc cavernoso. O GMPc é responsável, por meio de relaxamento da musculatura lisa, pelo aumento do fluxo sanguíneo para o pênis. Em virtude da sua facilidade de uso e taxa de sucesso, agentes como o sildenafil, tadalafil e vardenafil são boas escolhas para o tratamento da disfunção erétil. Em casos de LM em T6 a L5, a taxa de resposta é de 65-75%. Dentre tais fármacos, o tadalafil pode apresentar uma ação relativamente mais prolongada. Possíveis efeitos dos inibidores da PDE5 em outros componentes do ciclo de resposta sexual que não o de ereção, mediados através do aumento da liberação de ocitocina hipofisária, estão sendo investigados.^{12,13}

Próteses penianas

Desde o advento de melhores alternativas e tendo em vista as altas taxas de insucesso devido a infecção e erosão em pacientes com LM, implantes penianos têm muito poucas indicações.^{5,9} Quando estas são consideradas em casos selecionados, os pacientes devem estar cientes de que, em caso de fracasso e remoção, outras opções não funcionarão mais, exceto para dispositivos de vácuo, visto que o implante substitui o tecido esponjoso nos corpos cavernosos.

Dispositivo de terapia clitoral EROS

EROS é um pequeno dispositivo portátil formado por um copo de silicone macio anexado a um compartimento com uma bateria. Quando ativado, o copo colocado sobre o clitóris promove sucção suave, resultando em aumento do fluxo sanguíneo que, por sua vez, parece exercer pressão sobre os nervos do clitóris, facilitando, assim, a excitação, a sensibilidade, a lubrificação e o orgasmo.¹

Educação do paciente

A educação é essencial.³ Pacientes e parceiros precisam ser encorajados a verbalizar suas preocupações. A comunicação e a intimidade são importantes nas relações sexuais. O sexo não deve se limitar à relação sexual, devendo ser verbalizado. É necessário que se discuta como ocorrem as diferentes fases do ciclo de resposta sexual com os pacientes e parceiros para abordar como as modalidades de tratamento disponíveis podem afetar estas fases direta ou indiretamente. É de grande importância o aprendizado de técnicas, como as de foco sensorial e de mapeamento do prazer, que buscam transformar partes do corpo que normalmente não são associadas ao prazer sexual em zonas erógenas.¹⁰ Como a saúde geral e mental e as drogas utilizadas (prescritas ou não prescritas) – incluindo o tabaco e o álcool – apresentam forte impacto sobre a saúde sexual, é preciso que se discuta sobre o uso de medicamentos e que se motive os pacientes a aperfeiçoar o comportamento de saúde e a procurar aconselhamento para saúde mental e problemas de relacionamento. Os pacientes precisam entender que os tratamentos disponíveis podem ter efeitos colaterais agudos e crônicos; que a dose não pode ser alterada pelos pacientes sem discussão prévia com o médico responsável pelo tratamento; que as interações medicamentosas podem ser perigosas (i.e., interações entre inibidores de PDE-5 e terazosina ou nitratos); e que os riscos associados com algumas destas drogas, tais como angina, hipotensão, alterações da visão e priapismo podem ser emergências médicas. Os pacientes precisam ser aconselhados a praticar sexo seguro.

É importante ajudar os pacientes e seus parceiros a verbalizar questões comuns relativas às relações sexuais. Estas incluem: acidentes urinários e intestinais, espasmos, incapacidade de satisfazer o parceiro, ser considerado pouco atraente e insatisfação com método de estimulação sexual. Alguns pacientes perdem o interesse porque a fase de preparação requer muito esforço. O duplo papel de um parceiro como amante e cuidador pode ser um grande desafio. Algumas questões como problemas esfinterianos podem ser abordadas através da realização de movimentos miccionais e intestinais cronometrados. Os espasmos podem ser reduzidos através de posicionamento adequado e uso criterioso de medicamentos. Outros problemas podem ser aliviados pelo aconselhamento realizado pelo profissional de saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. BILLUPS, K. L. et al. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Therapy.*, v. 27, p. 435-442, 2001.
2. BURNS, A. S.; JACKSON, A. B. Gynecologic and reproductive issues in women with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am*, v. 12 p. 183-199, 2001.
3. CASS-PROST, A. E. et al. Development of Sexual Health Services at a VA Spinal Cord Injury Center. *Proceedings of the American Paraplegia Society Meeting*, Las Vegas, p. 28, 2006.
4. CONSORTIUM FOR SPINAL CORD MEDICINE. *Autonomic dysreflexia: What you should know*. The Consortium, Paralyzed Veterans of America, Washington, 1997. Disponível em: <www.pva.org/site/DocServer/ADC.pdf?docID=569>. Acesso em: 2 jun. 2008.
5. ELLIOTT, S. *Sexual dysfunction and infertility in men with spinal cord disorders*. New York: Spinal Cord Medicine, 2003. p. 349-365.

6. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. P. *Spinal cord, topographical and functional anatomy*. Medscape, 2002. Disponível em: <www.emedicine.com/neuro/topic657.htm>. Acesso em: 4 fev. 2012.
7. GUTTMANN, L.; WHITTERIDGE, D. Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain*, v. 70, p. 361-404, 1947.
8. KOMISARUK, B. R. et al. Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Res.*, v. 1024, p.77-78, 2004.
9. LINSENMEYER, T. A. *Sexual function and fertility following spinal cord injury*. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, editors. *Spinal Cord Medicine*, Philadelphia, p. 322-330, 2002.
10. MILLER, E.; MARINI, I. Female sexuality and SCI: Counseling implications. In: DELL ORTO, A. E.; POWER, P. W. (Ed.). *The psychological and social impact of illness and disability*. 5. ed. New York: Springer, p. 176-193, 2007.
11. SIPSKI, M. L.; ALEXANDER, C. J.; ROSEN, R. Sexual arousal and orgasm in women: effects of spinal cord injury. *Ann Neurol.*, v. 49, p. 35-44, 2001.
12. SIPSKI, M. L.; ROSEN, R. C.; ALEXANDER, C. J.; HAMER, R. M. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injury. *Urology*, v. 55, p. 812-815, 2000.
13. ZHANG, Z.; KLYACHKO, V.; JACKSON, M. B. Blockade of phosphodiesterase Type 5 enhances rat neurohypophysial excitability and electrically evoked oxytocin release. *J Physiol.*, v. 584, p. 137-147, 2007.

MANUSEIO DA DISREFLEXIA AUTONÔMICA EM PACIENTES COM LESÕES MEDULARES

Florian Patrick Thomas

Davi Farias de Araújo

DISREFLEXIA AUTONÔMICA (DA): DEFINIÇÃO

A disreflexia autonômica é uma condição potencialmente fatal em pacientes com lesão medular (LM), ocorrendo na maioria das vezes quando a injúria da medula ocorre acima do nível de saída esplâncnica em T6 e manifestando-se tipicamente com bradicardia súbita e elevação da pressão arterial, muitas vezes associada a várias outras características clínicas em resposta a um estímulo abaixo do nível da lesão, tais como a distensão da bexiga e muitos outros. Outros sinônimos incluem hiperreflexia autonômica, hipertensão paroxística (neurogênica), hiperreflexia simpática, síndrome neurovegetativa, crise hipertensiva autonômica, reflexo autonômico de massa, síndrome de estresse visceroautonômico e espasticidade autonômica.³ Descrita pela primeira vez em 1860, a síndrome foi bem definida em 1947.^{9,11}

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Os componentes eferentes parassimpáticos incluem a porção supra-espinhal, que sai do tronco encefálico através dos nervos cra-

nianos III, VII, IX e X; é este último que apresenta maior relevância para essa discussão: o nervo vago inerva o coração, os brônquios, os rins, o pâncreas, o esôfago e o trato gastrointestinal até o nível da flexura esplênica do cólon. Neurônios pré-ganglionares da porção espinal são encontrados no corno intermédio-lateral do segundo ao quarto segmentos sacrais; depois de deixar a medula através das raízes ventrais, seus axônios inervam o cólon descendente e sigmoide, o reto, a bexiga e os órgãos sexuais através dos nervos pélvicos. Suas funções têm sido descritas como de *rest and digest* (repousar e digerir), ou seja, digestão, motilidade gastrointestinal, diminuição das frequências cardíaca e respiratória e redução da pressão sanguínea.⁸

Neurônios eferentes do componente simpático residem no corno intermediolateral entre o 1º segmento torácico (ou 8º segmento cervical) e o 2º (ou 3º) segmento lombar da medula espinal. A maioria faz sinapse nos gânglios paravertebrais; os axônios pós-ganglionares continuam nos nervos espinais segmentares até finalmente alcançarem os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas, as pupilas e os músculos piloerectores. Outros neurônios pré-ganglionares fazem sinapse nos gânglios pré-vertebrais (celíaco e mesentérico superior e inferior) e na medula adrenal. As fibras pós-ganglionares dos gânglios pré-vertebrais inervam os órgãos abdominais e pélvicos e seus vasos sanguíneos. Suas funções são referidas como *fight or flight* (luta ou fuga), ou seja, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, com predominância de atividade durante o estado de vigília.⁸

O componente aferente, por sua vez, chega à medula espinal através de fibras sensitivas que ascendem nos tratos espinotalâmicos e colunas dorsais (posteriores).

FISIOPATOLOGIA DA DISREFLEXIA AUTÔNOMICA (DA)

A DA pode ser caracterizada como uma resposta reflexa exagerada a um estímulo visceral ou somático, como estiramento da parede vesical ou retal ou fraturas, mediada via nervos periféricos que entram na medula espinal abaixo do nível da lesão e se projetam para o corno intermediolateral simpático.^{4,9,15}

Imediatamente após a transecção da medula espinal, todos os neurônios abaixo do nível da lesão participam do fenômeno de “choque medular” (incluindo os neurônios autonômicos). A bexiga, assim como os músculos esqueléticos, fica flácida. Com a resolução da fase aguda, esses neurônios se tornam progressivamente mais hiperativos devido a uma perda de inibição descendente. A existência do intervalo que ocorre normalmente antes que os pacientes se tornem propensos à DA pode sugerir a existência de fatores adicionais, como plasticidade neuronal anormal, desenvolvimento de hipersensibilidade do receptor periférico ou central, diminuição da recaptação neuronal ou aumento da concentração sináptica de norepinefrina, ativação de sinapses silenciosas, dentre outros.

Esta resposta autonômica consiste no aumento da atividade dos neurônios pré-ganglionares que produzem dopamina, noradrenalina e dopamina-alfa-hidroxilase, levando à vasoconstrição, elevação do débito cardíaco e da pressão arterial e piloereção. O aumento da pressão arterial é detectado por barorreceptores do seio aórtico e carotídeo e transmitida por fibras aferentes do nervo glossofaríngeo, que entram na medula e inibem fibras descendentes que são excitatórias para os neurônios do corno intermediolateral; essa inibição promove dilatação arteriolar e rubor acima do nível da lesão. Entretanto, em lesões da medula acima de T6, tal efeito inibitório não é capaz de ultrapassar os efeitos vasoconstritores abaixo do nível da lesão e, assim, a hipertensão persiste. A ativação parassimpática compensatória através do nervo vago, que recebe os impulsos aferentes através do nervo glossofaríngeo, pode resultar em bradicardia, que (de acordo com a lei de Poiseuille que descreve o impacto muito maior do raio do vaso versus a velocidade de fluxo) não é capaz de reduzir de forma significativa a pressão arterial na presença da vasoconstrição intensa. A inibição simpática compensatória é igualmente ineficaz, porque seus impulsos não podem descender além do nível da lesão.

As alterações pupilares, por fim, dependem do nível da lesão: quando acima de T1 (o segmento a partir do qual se origina o nervo que controla a contração pupilar), a estimulação simpática resulta

em midríase, enquanto que com as lesões em T1 se processa a tríade Claude-Bernard-Horner.

FREQUÊNCIA DE DISREFLEXIA AUTÔNOMICA (DA), INTERVALO APÓS A LESÃO E COMPLICAÇÕES

A disfunção autonômica é mais comum em lesões acima de T6, apresentando-se de maneira mais grave em lesões completas, as formas mais comumente encontradas; a prevalência varia de 30 a 90% em pacientes tetraplégicos e paraplégicos de lesão alta.¹⁵ De maneira interessante, a literatura também traz relatos de aparecimento da DA com lesões tão baixas como 10.⁷

O que se observa é que a DA raramente é produzida na lesão aguda, ou seja, na fase de choque espinal.^{13,15} Tipicamente, a disfunção não se desenvolve antes do intervalo de 2 meses após a lesão, tendo ocorrido, entretanto, em 5,7% (3/53) dos pacientes com lesões agudas acima de T6 de um importante estudo, principalmente em casos de lesões completas.¹ A maioria dos pacientes apresenta o primeiro evento dentro de 1 ano após a lesão. A DA afeta 85 a 90% dos pacientes que apresentam LM acima de T6 desenvolvidas devido a tocotraumatismos.²

As principais complicações da DA incluem infarto do miocárdio, fibrilação atrial, edema pulmonar, convulsões, coma e hemorragias retinal e intracraniana, podendo ser fatal.^{5,15}

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

É necessário que o paciente apresente um quadro com elevação da pressão arterial para que seja feito o diagnóstico de DA; numerosos sinais e sintomas associados são variáveis.^{3,15} A gravidade das manifestações pode variar de sintomas mais leves até grande risco de vida. Sinais e sintomas similares de hiperatividade autonômica, que na ausência de elevação da pressão arterial não se qualificam para o diagnóstico de DA, podem resultar dos mesmos fatores desencadeantes.

- Em casos de pacientes com TM em que a pressão sistólica comumente se apresenta em valores de 90-110 mmHg, um aumento de 20-40 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica além do alcance típico do paciente pode levantar a hipótese da AD. É de grande utilidade o conhecimento da pressão sanguínea basal do paciente. Pressões tão elevadas como 300/220 são raras
- Bradicardia, raramente taquicardia (com lesões cervicais), fibrilação atrial e anormalidades de condução elétrica atrioventricular^{3,5,15}
- Palpitações, dor torácica e insuficiência cardíaca congestiva
- Dor de cabeça, muitas vezes descrita como fronto-occipital (de intensidade dissociada do grau de hipertensão) resultante da inibição simpática compensatória com dilatação de vasos intracranianos sensíveis à dor
- Aumento de espasmos e espasticidade
- Encefalopatia hipertensiva, AVCs, convulsões, hemorragia intracraniana (intracerebral ou subaracnoide) e coma^{5,13,15}
- Alterações pupilares, conjuntivite, retração palpebral, visão turva e hemorragia retiniana
- Ansiedade, tanto reativa como secundária à liberação de catecolaminas
- Náuseas
- Dispneia
- Contrações esfinterianas
- Ereção e ejaculação
- Congestão nasal
- Transpiração intensa acima do nível da lesão (raramente abaixo) devido à estimulação colinérgica simpática
- Arrepios, piloereção e cutis anserina acima ou abaixo do nível da lesão

- Palidez e extremidades frias resultantes da vasoconstrição inicial, enquanto que o rubor acima do nível da lesão resulta da inibição simpática compensatória com vasodilatação
- Elevação da pressão arterial oligossintomática ou assintomática

CAUSAS E FATORES DESENCADEANTES

Embora a grande maioria dos casos de DA esteja associada com mielopatias traumáticas, muitas outras etiologias foram relatadas, incluindo esclerose múltipla e tumores.^{1,6}

Inúmeros fatores desencadeantes de DA foram identificados, alguns através de pesquisas sistêmicas, outros empiricamente.^{3,15} Em alguns casos, não se pôde identificar nenhuma causa específica, mesmo quando em episódios recorrentes e depois de um extensivo rastreamento. Precipitantes do trato urinário estão presentes em 75-85% dos casos, enquanto a distensão do intestino se encontra em 13-19% das apresentações.¹⁵

Eventos geniturinários

- Distensão da bexiga devido a um cateter que está dobrado, comprimido ou obstruído (por depósitos) dentro ou fora da bexiga ou devido a um saco de drenagem que está com o nível de enchimento igual ou mais elevado do que o da bexiga (causa mais comum de DA)
- Urolitíase renal ou vesical
- Infecções sexualmente transmissíveis
- Dissinergia detrusor-esfincteriana
- Cauterização, cistoscopia, procedimentos urodinâmicos, nefrolitotomia percutânea, litotripsia
- Epididimite e torção testicular
- Atividade sexual
- Menstruação

- Anormalidades vaginais
- Gravidez e trabalho de parto
- Eletroejaculação

Eventos gastrintestinais

- Constipação e impactação intestinal (2^a causa mais comum de DA)
- Distensão intestinal devido a outras causas, como tumores
- Refluxo
- Cálculos biliares e colecistite
- Úlceras gástricas, gastrite, colite, peritonite
- Apendicite
- Hemorroidas e fissuras anais
- Procedimentos endoscópicos
- Estimulação digital para indução a defecação

Eventos no aparelho osteomuscular

- Fraturas
- Ossificação heterotópica e miosite ossificante
- Subluxações
- Estimulação elétrica funcional
- Espasticidade
- Expansão do alcance do movimento
- Mudança de posição

Eventos no sistema tegumentar

- Úlceras de pressão e outras feridas
- Unhas encravadas com infecção

- Queimaduras e escaldões
- Insolação
- Picadas de insetos
- Bolhas e cortes

Efeitos de pressão

- Roupas apertadas, incluindo sapatos
- Decúbito sobre objetos duros na cama, como cateteres, canetas
- Trocas de roupas

Eventos tromboembólicos

- Trombose venosa profunda
- Embolia pulmonar

Intervenções cirúrgicas

- Indução de anestesia (anestesia intratecal é preferível, uma vez que interrompe os reflexos que produzem a DA)
- Procedimentos urológicos, gastrointestinais e da cirurgia plástica

Outros

- “Esforço” durante atividades esportivas para melhorar o desempenho
- Dor
- Flutuações de temperatura
- Medicamentos como simpaticomiméticos, misoprostol
- Patologias da medula espinhal adicionais ou secundárias, como a siringomielia

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Feocromocitoma
- Hipertensão essencial
- Pré-eclâmpsia e eclâmpsia
- Dores de cabeça vasculares e outras sem relação com DA

TRATAMENTO

Não é trivial reforçar que o manuseio do paciente começa com o reconhecimento dos sintomas. Embora centros especializados em injúrias medulares estejam em sintonia com esta condição, isso pode não ser sempre o caso entre serviços de urgência ou de cuidados primários. Em centros especializados em lesões medulares, os enfermeiros devem estar tão familiarizados e confortáveis com a apresentação e gestão de DA que, rotineiramente, devem procurar identificar e aliviar os fatores provocadores, mesmo antes ou simultaneamente com contato com um médico. Às vezes, é o próprio paciente que alerta o profissional de saúde para esta consideração de diagnóstico e de quão fáceis as medidas terapêuticas iniciais podem ser.

Muitos episódios de DA acontecem em casa. Os pacientes e cuidadores podem, sem dúvida, lidar com sucesso com muitos deles; no entanto, eles precisam saber quando devem procurar cuidados médicos. Para esses casos, a educação tanto dos pacientes como dos seus acompanhantes é fundamental tanto para diminuir a ocorrência de DA como para permitir seu reconhecimento.

A DA pode ocorrer durante a gravidez, o parto e o período pós-parto. Os cuidados da paciente grávida com LM são complicados e requerem uma equipe experiente em gravidez de alto risco, na condição subjacente e em potenciais complicações. É importante salientar que a toxemia gravídica pode ser um diagnóstico associado ou diferencial.

Embora as características clínicas e fisiopatológicas da DA sejam semelhantes em adultos e crianças, uma consideração especial deve ser direcionada a estes últimos em relação às mudanças no desenvolvimento da pressão arterial, ao correto dimensionamento dos aferidores de pressão arterial e aos diferentes estilos de comunicação e níveis de educação das crianças; tudo isso requer um foco na família, que deve estar ciente do amadurecimento contínuo do paciente.

Quando a suspeita clínica de DA é confirmada ao se identificar uma pressão arterial significativamente elevada, o paciente em decúbito deve ser rapidamente levado a uma posição sentada para provocar uma queda ortostática da pressão arterial. Nenhuma roupa ou objeto de compressão deve ser retirado a fim de aprisionar o sangue nos membros inferiores, fator que pode contribuir para a redução da pressão arterial. É importante que os profissionais de saúde fiquem atentos ao estado de ansiedade que muitas vezes acompanha a DA, visto que a ansiedade pode agravar perigosamente as respostas simpáticas. Uma abordagem metódica reconfortante pode ser o fator mais importante em uma situação em que a pressão arterial inicialmente só aumenta. Como a pressão sanguínea pode variar rapidamente e extensamente em pacientes com LM, o monitorado pressórico deve ser realizado a cada 2 ou 5 minutos até que o paciente esteja estabilizado. Fatores desencadeantes de DA, conforme detalhado acima, devem ser rapidamente identificados.

Caso o paciente não esteja cateterizado, o procedimento deve ser realizado rapidamente usando lidocaína em gel, evitando o agravamento do quadro; caso a DA se agrave, o cateter deve ser verificado para constrições, torções, pregas e colocação adequada. O cateterismo deve ser avaliado por irrigação lenta da bexiga com pequenas quantidades de solução salina a temperatura corporal (novamente para reduzir a probabilidade de exacerbar a DA). Se necessário, o cateter deve ser substituído. Caso uma distensão da bexiga seja detectada, é preferível esvaziá-la lentamente. Se o quadro não for resolvido, a impaction fecal deve ser considerada e aliviada, novamente fazendo o uso de lidocaína gel na luva. A realização desse procedimento antes ou depois do tratamento farmacológico permanece controversa.

Se a pressão arterial sistólica permanecer acima de 150 mmHg, o início rápido de agentes anti-hipertensivos de curta duração é o procedimento de escolha, com base na experiência clínica. Na maioria das vezes, a aplicação de 2,5 centímetros de pasta de nitroglicerina a 2% (utilizada por causa de sua facilidade de remoção fácil) é empregada. Outras opções incluem nifedipina de liberação imediata (preferível a formulações sublinguais, cuja absorção pode ser imprevisível) e outros vasodilatadores (hidralazina, diazóxido), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril), bloqueadores ganglionares (mecamilamina), bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina, prazosina), alfa-2 agonistas (clonidina) e, com monitoramento intensivo – se for o caso –, uma pequena dosagem de nitroprussiato de sódio. Não foram observadas reações adversas importantes devido ao uso de nifedipina em casos de DA; esses agentes, entretanto, devem ser usados com precaução em indivíduos idosos ou pacientes com doença arterial coronariana. Os nitratos devem ser evitados em pacientes masculinos que fizeram o uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) dentro de 24 horas de um episódio de DA. Tais pacientes devem ser aconselhados a não usar tais drogas por pelo menos 1 dia após o uso de nitratos na abordagem.

Uma vez que o episódio de DA seja resolvido, os pacientes devem ser monitorados por pelo menos 2 horas devido ao risco de recorrência, particularmente nos casos em que os medicamentos pareçam ter conduzido à melhoria em vez da eliminação dos fatores que provocaram a crise. Durante a fase de tratamento, os pacientes também devem ser monitorizados para o desenvolvimento de hipotensão. Em casos em que a causa da DA não esteja clara, a internação deve ser considerada para a continuação do check-up para permitir a busca e o tratamento dos fatores desencadeantes, tais como patologias abdominais e fraturas que podem passar despercebidas devido à percepção da dor diminuída. Os prestadores de cuidados primários de um paciente, e, no caso de uma mulher grávida, seu obstetra, devem ser informados. Deve-se garantir que os pacientes estejam bem informados sobre os fatores causais, sua prevenção e o que fazer em caso de reincidência.

PREVENÇÃO

A reabilitação do *staff* médico e a educação da enfermagem, dos cuidadores e dos próprios pacientes são fundamentais para reduzir a ocorrência de DA e para permitir seu reconhecimento imediato. Uma atenção especial deve ser dada para eliminar a possibilidade de até mesmo estímulos mais discretos provocarem um ataque, tais como canetas, dobras e tubos de plástico nos lençóis e cateteres obstruídos. Terapias de reabilitação, tais como a expansão ativa ou passiva de movimento podem produzir DA. Terapeutas ocupacionais devem ter conhecimento sobre essa condição. Instituição de programas de cuidados da pele, do intestino e da bexiga que reduzam a probabilidade do aparecimento de feridas e unhas encravadas; distensão da bexiga ou impactação intestinal podem reduzir a probabilidade de se desenvolver a DA. Os pacientes precisam ser educados para que compreendam que a adesão a tais programas (que incluem a adesão aos medicamentos e a manutenção de uma dieta equilibrada) pode impedir a DA. É importante também que eles fiquem cientes de que é necessário evitar queimaduras e escaldões e que sua pele precisa ser examinada diariamente. Quando saírem para longe de casa, os pacientes devem ser orientados a levar consigo um kit de cateter intermitente.

Para os pacientes com DA recorrente devido a um estímulo persistente como uma úlcera de pressão, bloqueadores de alfa-adrenérgicos (prazosina, terazosina) podem ser usados até que o problema seja resolvido. Atenção especial deve ser dada aos pacientes sabidamente propensos à DA e àqueles que necessitam de cirurgias ou outros procedimentos. A pré-medicação com nifedipina e anestesia mais agressiva pode ser indicada. Em alguns pacientes com DA desencadeada pela atividade sexual, podem ser necessários medicamentos profiláticos.

BIBLIOGRAFIA

1. BATEMAN, A. M.; GOLDISH, G. D. Autonomic dysreflexia in multiple sclerosis. *J Spinal Cord Med.*, v. 25, p. 40-42, 2002.

2. BURNS, A. S.; JACKSON, A. B. Gynecologic and reproductive issues in women with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin North Am.*, v. 12, p. 183-199, 2001.
3. CONSORTIUM FOR SPINAL CORD MEDICINE. Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health care facilities. *The Consortium, Paralyzed Veterans of America*, Washington, 2001. Disponível em: <www.pva.org/site/DocServer/AD2.pdf?docID=565>. Acesso em: 12 set. 2002.
4. CONSORTIUM FOR SPINAL CORD MEDICINE. Autonomic dysreflexia: What you should know. *The Consortium, Paralyzed Veterans of America*, Washington, 1997. Disponível em: <www.pva.org/site/DocServer/ADC.pdf?docID=569>. Acesso em: 12 set. 2002.
5. ELTORAI, I. et al. Fatal cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a tetraplegic patient: case report and review. *Paraplegia*, v. 30, p. 355-360, 1992.
6. FURLAN, J. C. et al. Autonomic dysreflexia associated with intramedullary astrocytoma of the spinal cord. *Lancet Oncol.*, v. 4, p. 574-575, 2003.
7. GIMOVSKY, M. L. et al. Management of autonomic hyperreflexia associated with a low thoracic spinal cord lesion. *Am J Obstet Gynecol.*, v. 153, p. 223-224, 1985.
8. GONDIM, F. A. A.; THOMAS, F. P. Spinal cord, topographical and functional anatomy. *Medscape*, 2002. Disponível em: <www.emedicine.com/neuro/topic657.htm>. Acesso em: 12 set. 2003.
9. GUTTMANN, L.; WHITTERIDGE, D. Effects of bladder distension on autonomic mechanisms after spinal cord injuries. *Brain*, v. 70, p. 361-404, 1947.
10. HAMBLY, P.R.; MARTIN, B. Anaesthesia for chronic spinal cord lesions. *Anaesthesia*, v. 53, p. 273-289, 1998.
11. HILTON, J. A course of lectures on pain and the therapeutic influence of mechanical and physiological rest in accidents and surgical diseases. *Lancet*, v. 2, p. 401-404, 1860.

12. KOMISARUK, B. R. et al. Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Res.*, v. 1024, p. 77-78, 2004.
13. KRASSIOUKOV, A. V.; FURLAN, J. C.; FEHLINGS, M. G. Autonomic dysreflexia in acute spinal cord injury: an under-recognized clinical entity. *J Neurotrauma.*, v. 20, p. 707-716, 2003.
14. KRUM, H. et al. A study of the alpha-1 adrenoceptor blocker prazosin in the prophylactic management of autonomic dysreflexia in high spinal cord injury patients. *Clin Auton Res.*, v. 2, p. 83-88, 1992.
15. LINDAN, R. et al. Incidence and clinical features of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*, v. 18, p. 285-292, 1980.
16. MALLORY, B. Autonomic dysfunction in spinal cord disease. *Spinal Cord Medicine.*, New York, 2003. p. 477-500.
17. VAIDYANATHAN, S. et al. Pathophysiology of autonomic dysreflexia: long-term treatment with terazosin in adult and paediatric spinal cord injury patients manifesting recurrent dysreflexic episodes. *Spinal Cord.*, v. 36, p. 761-770, 1998.

MIELONEUROPATIAS NUTRICIONAIS

Francisco de Assis Aquino Gondim

INTRODUÇÃO

As deficiências nutricionais ainda representam um importante problema de saúde pública mundial, apesar da significativa diminuição de sua prevalência decorrente do combate à desnutrição.³ Nos países desenvolvidos, suas manifestações acometem principalmente grupos específicos de doentes: indivíduos com doenças crônicas, alcoolistas e pós-cirurgia para tratamento da obesidade.³ Na maioria das vezes, a distinção entre o acometimento exclusivo do sistema nervoso periférico (neuropatia/ganglionopatia sensitiva) e central (encéfalo e medula) é difícil, daí a utilização do termo mieloneuropatia nutricional.⁶ O início súbito de déficits, principalmente sensitivos em pacientes dos grupos de risco, simultâneos nos membros superiores e inferiores, bem como o acometimento de múltiplas partes do sistema nervoso (incluindo nervos cranianos) são importantes pistas diagnósticas.⁶ Neste capítulo, iremos avaliar resumidamente alguns dos subtipos mais comuns de mieloneuropatias nutricionais, com ênfase nos achados referentes ao acometimento medular. Para revisões mais aprofundadas, sugere-se a leitura de outras revisões.^{6,7,8}

DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

Em 1630, um médico holandês chamado de Jacobus Bonitus descreveu uma doença chamada de beriberi (que significa ovelha) por habitantes da ilha de Java, que consistia em tremor e paralisia dos membros inferiores, com disseminação ocasional para as mãos e para o corpo inteiro.

Christian Eijkman, junto com seu amigo Adolphe Voderman, demonstraram em 1897 que a doença resulta de carência alimentar, trabalho que posteriormente foi laureado com o prêmio Nobel em 1929 pela descoberta das vitaminas.

A deficiência de tiamina (vitamina B1) causa alterações principalmente no sistema nervoso periférico (neuropatias) e no encéfalo (cérebro, diencéfalo e cerebelo). Alterações na medula espinhal são de menor importância/magnitude que nos demais segmentos.

Os estoques de tiamina corporais são baixos, não havendo toxicidade pelo excesso. As necessidades diárias de tiamina são de 1-1.5 mg/dia.⁶ Tiamina está presente em vários tipos de alimentos: carne de porco, legumes, cereais, arroz e leveduras.

Pacientes com abuso crônico de álcool, vômitos recorrentes, tratados com nutrição parenteral total, bem como adultos jovens com dietas muito restritivas ou submetidos à cirurgia de redução gástrica são os mais comumente afetados por deficiência de tiamina.

Em geral os sintomas têm início gradual, destacando-se câimbras, fadiga, irritabilidade, disestesias e queimação nas mãos e nos pés. Os pacientes também podem apresentar rouquidão, paresia facial e da língua, oftalmoparesias (III), bem como nistagmo, além de sintomas autonômicos, que podem ser importantes: hipotensão ortostática, retenção urinária e fecal.⁶

No exame neurológico destaca-se hipo ou arreflexia, ataxia, associadas com quadro de encefalopatia aguda (confusão, alterações oculares e ataxia, caracterizando a síndrome de Wernicke) ou crônica (amnésia anterógrada e demência, caracterizando a demência de Korsakoff).⁶

Não existem bons testes para dosagem sérica de tiamina, mas a atividade eritrocitária de transketolase pode ser uma alternativa. Os pacientes em geral apresentam aumentos dos níveis de lactato e piruvato, além de

alterações na excreção urinária de tiamina em 24h. A eletroneuromiografia em geral demonstra polineuropatia sensitivo-motora axonal, mas podendo ser normal se neuropatia por acometimento seletivo de fibras finas.

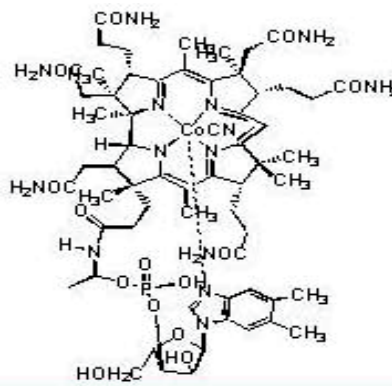
Em geral os sintomas melhoram com terapia de reposição de tiamina (tiamina i.m. ou e.v. 100 mg/dia+suplementação oral 100 mg/dia), mas os pacientes podem permanecer com sequelas importantes.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

A estrutura química da vitamina B12 é a mais complexa de todas as vitaminas (Figura 1), tendo sido isolada em 1948. Antes disso, George Whipple, George Richards Minot e William Minot foram laureados com o prêmio Nobel de 1934 pela descoberta do tratamento da anemia perniciosa (descrita em 1849 por Thomas Addison) com extratos de fígado, ricos em vitamina B12.¹

A deficiência de vitamina B12 raramente resulta de ingestão inadequada, sendo causada mais comumente por absorção inadequada e anemia perniciosa. A vitamina B12 está presente somente em produtos animais, sendo co-fator essencial em pelo menos duas reações em humanos: conversão de homocisteína em metionina e de metal-malonil-CoA em succinil-CoA. Deficiência de vitamina B12 causa importantes alterações na formação da mielina.

Figura 1 - Estrutura da molécula de vitamina B12



Fonte: Elaborada pelo autor.

A vitamina B12 liberada dos alimentos liga-se a proteínas R (transcobalamina I e III) na saliva e suco gástrico. No duodeno ocorre a separação da vitamina B12 das proteínas R e ligação com o fator intrínseco. O complexo vitamina B12-fator intrínseco é absorvido no íleo terminal. Transcobalamina II carrega vitamina B12 no sangue.⁶

As condições mais comuns associadas com deficiência de vitamina B12 são anemia perniciosa (doença auto-imune mais comum em negros e europeus do Norte), dieta vegetariana estrita, cirurgia bariátrica, gastrectomia, doença ileal (doença de Crohn), insuficiência pancreática, supercrescimento bacteriano, abuso de óxido nítrico, uso de bloqueadores H2 e da bomba de prótons e algumas doenças genéticas raras.⁶

A deficiência de vitamina B12 determina como complicação neurológica mais comum a chamada síndrome da degeneração combinada subaguda. Tal síndrome resulta do acometimento das colunas posteriores e dos tratos córtico-espinhais laterais. O quadro clínico completo consiste em paraparesia com sinal de Babinski, alterações da vibração e da propriocepção. A frequência exata do envolvimento periférico isolado (neuropatia periférica sem mielopatia) não é estabelecida. Em centros terciários as neuropatias por deficiência de vitamina B12 representam 8% dos casos de neuropatia.⁶

A separação entre sintomas neuropáticos e mielopáticos sensitivos pode ser bastante difícil. Em geral envolvimento sensitivo acentuado nos membros superiores é indicativo de mielopatia. Pode haver disfunção autonômica importante, mas a rigor o envolvimento motor (fraqueza) não é acentuado. O envolvimento simultâneo dos membros superiores é frequentemente uma pista para diferenciar os sintomas sensitivos na deficiência de vitamina B12 de achados de neuropatia sensitiva criptogênica. Raramente observa-se o padrão clássico de reflexos vivos/hiperreflexia com ausência ou diminuição do reflexo Aquileu ou ataxia de marcha. Outros achados neurológicos incluem neuropatia do nervo óptico, distúrbios cognitivos, diminuição do ol-

fato e gustação. Várias condições podem estar associadas com deficiência de vitamina B12: tireoidite, falência da adrenal (Addison), falência ovariana, miastenia gravis, doença de Graves, hipo-paratiroidismo e vitiligo.

A dosagem sérica de vitamina B12 comumente não é bastante sensível ou específica para o diagnóstico de deficiência de vitamina B12. Níveis séricos abaixo de 300 ainda podem estar associados com deficiência em 5-10% dos pacientes, confirmada pela dosagem de ácido metil-malônico, enquanto somente 0,1-1% dos pacientes com níveis acima de 300 apresentam franca deficiência.

Na avaliação do paciente com deficiência de vitamina B12, deve-se realizar a pesquisa de anticorpos contra o fator intrínseco (específico para anemia perniciosa, mas presente somente em 50% dos casos), anticorpos contra as células parietais (presentes em 90% dos casos de anemia perniciosa), e níveis séricos de gastrina (se elevados são 70% específicos e sensíveis para anemia perniciosa). Estudos de eletroneuromiografia podem demonstrar desmielinização, mas comumente só revelam axonopatia sensitivo-motora. Evidência de desmielinização é mais comum na medula espinal. Potenciais evocados somato-sensitivos e o teste de quantificação sensitiva (QST) comumente estão alterados.

Não há consenso sobre as doses corretas para o manejo dos pacientes com deficiência de vitamina B12, mas com franca deficiência deve-se preferir a utilização da via i.m. ou e.v. Reposição oral é controversa. Um dos esquemas propostos é o de 1000 mcg/dia por 5 dias, seguido por 1000 mcg/semana por 5 semanas e posteriormente 100-1000 mcg/mês pelo resto da vida.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E

A vitamina E (α -tocoferol) foi descoberta em 1922 por Herbert McLean Evans e Katharine Scott Bishop em 1922, como fator dietético essencial para a reprodução. Sua estrutura química pode ser observada na Figura 2.

O tratamento consiste na reposição com 1500-6000 UI/dia em doses divididas. Ele previne principalmente a progressão dos déficits, sendo possível alguma reversão do quadro.

DEFICIÊNCIA DE COBRE

O elemento cobre (Cu) é absorvido no estômago e no jejuno proximal. As principais causas que levam a sua deficiência são desnutrição, prematuridade, nutrição parenteral total, ingestão de agentes quelantes de Cobre e após gastrectomias.

O quadro clínico da mieloneuropatia por deficiência de Cu é bastante semelhante ao da deficiência de vitamina B12. Destacam-se parestesias nos membros inferiores, fraqueza, espasticidade, alterações da marcha, reflexos vivos/hiperreflexia e sinal de Babinski. Em alguns casos observa-se polineuropatia axonal no exame de eletro-neuromiografia, além de mielopatias e em alguns casos envolvimento encefálico.⁶

A maioria dos pacientes apresenta além dos baixos níveis séricos de Cu, anemia microcítica, neutropenia e raramente pancitopenia. O nível baixo de Cu também comumente está associado a níveis altos de Zn (associados com ingestão aumentada em pastas de dente e complexos vitamínicos).

Os pacientes devem ser tratados com reposição oral de Cu, mas de preferência com 2mg e.v. por 5 dias inicialmente. Alguns pacientes têm resposta dramática, enquanto outros demoram meses-anos ou nunca se recuperam. Em geral a melhora é pelo menos parcial. Em pacientes com síndrome mielodispásica associada, resposta a esteroides já foi relatada.

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) apresentam uma grande variedade de manifestações neurológicas, que fazem parte do repertório de manifestações extraintestinais da doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), bem como fazendo

parte das complicações secundárias a deficiências nutricionais ou iatrogênicas.²

A lista de manifestações neurológicas em pacientes com DII inclui enxaqueca, neuropatia periférica, síndrome das pernas inquietas, doença desmielinizante do sistema nervoso central e doenças cerebrovasculares. Entretanto a prevalência exata de tais condições é bastante incerta.^{2,5}

Em 2004, nós iniciamos na Universidade Federal do Ceará um estudo de coorte para avaliar a prevalência exata de manifestações neurológicas em pacientes com DII.⁵ Trata-se de um estudo prospectivo (coorte) que em 2014 está completando 10 anos. Inicialmente nós detalhamos a prevalência das complicações principalmente do sistema nervoso periférico. Uma grande variedade de neuropatias periféricas ocasionadas em parte por várias deficiências nutricionais, principalmente de vitamina B12, foi observada em nossa coorte.⁵ Uma parcela significativa dos pacientes também apresentava sinais de mielopatia leve/subclínica, incluindo reflexos vivos ou franca hiperreflexia e ocasionalmente alterações na substância branca encefálica de significância incerta.

BIBLIOGRAFIA

1. EVANS, H. M.; BISHOP, K. S. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science*, v. 56, p. 650-651, 1922.
2. GONDIM, F. A. et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain.*, v. 128, p. 867-79, 2005.
3. HARPER, C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe. *Eur J Neurol.*, v. 13, p. 1078-1082, 2006.
4. NOBEL PRIZE ORG. Nobel Lecture, 1934. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/murphy-lecture.html>. Acesso em: 19 out. 2012.

5. OLIVEIRA, G. R. et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.*, v. 14, p. 389-395, 2008.
6. SAPERSTEIN, D. S.; BAROHN, R. J. *Polyneuropathy caused by nutritional and vitamins deficiency*. 4. ed. Elsevier: Saunders, 2005.
7. SINGH, N. N. et al. Vitamin B-12 associated neurological diseases. *Medscape*. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/1152670-overview>>. Acesso em: 12 jan. 2011.
8. THOMSON, A. D.; MARSHALL, E. J. The Natural History and Pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol & Alcoholism.*, v. 41, p. 151-158, 2006.

MIELOPATIAS VASCULARES

Francisco José Mont'Alverne

Keven Ferreira da Ponte

Diego Bandeira

INTRODUÇÃO

As mielopatias vasculares se manifestam de uma maneira geral por hemorragia (hematomielia ou hemorragia subaracnoidea) ou por isquemia, podendo esta ser de origem venosa ou arterial.

Nos tópicos subsequentes serão abordadas as duas principais causas de mielopatias vasculares: infarto medular e as malformações arteriovenosas medulares e do canal espinhal, ou vertebro-medulares.

ACIDENTE VASCULAR MEDULAR

O acidente vascular medular (AVM), também chamado infarto medular, é raro quando comparado com o acidente vascular cerebral, sendo responsável por apenas 1-2% de todas lesões isquêmicas do sistema nervoso central.⁴

O calibre irregular da espinha anterior resulta em áreas de fronteiras vasculares que podem ser vulneráveis à hipoperfusão; essas zonas de fronteira incluem os segmentos de T1 a T4 e L1. Portanto, apesar de qualquer segmento medular poder ser acometido por AVM, o segmento torácico inferior da medula espinhal e o cone medular são os mais frequentemente envolvidos. A artéria espinhal anterior, por sua vez, origi-

na as artérias sulcais que penetram a medula de forma alternada, ora à direita, ora à esquerda, e esse sistema perfunde de forma centrífuga os dois terços anteriores da medula espinhal por intermédio de seus ramos perfurantes sulcomissurais (sistema centrífugo de AdamKiewicz). O restante da medula tem seu aporte sanguíneo assegurado pelas artérias espinhais posteriores que emitem artérias perfurantes para o interior do parênquima medular, mas também por uma rede anastomótica pial (*vasa corona*) proveniente de ramos radiculopiais da artéria espinhal anterior e posterior. Esta rede origina ainda pequenos ramos perfurantes, constituindo o sistema centrípeto de Adamkiewicz.²⁴

As células da substância cinzenta periférica são mais resistentes à isquemia/anóxia do que aquelas localizadas centralmente. Existe também uma zona de fronteira da microcirculação da medula espinhal que envolve a substância branca paracentral dos funículos anterior e lateral.⁴

Os vasos sanguíneos da medula espinhal têm capacidade de se autorregular em resposta a mudanças na pressão arterial sistêmica, de forma similar aos vasos do encéfalo. Eles dilatam quando a PaCO₂ aumenta, e se contraem quando a PaCO₂ diminui. No entanto, a perfusão medular é mais diretamente afetada por mudanças na pressão arterial sistêmica do que a perfusão cerebral.

A hipotensão aórtica causa redução da resistência vascular periférica e pode causar desvio do fluxo sanguíneo aórtico para longe dos vasos medulares. Por outro lado, quando a resistência vascular nas extremidades inferiores é elevada, o fluxo sanguíneo aórtico é direcionado para a circulação medular, aumentando pressão e, possivelmente, a perfusão medular.

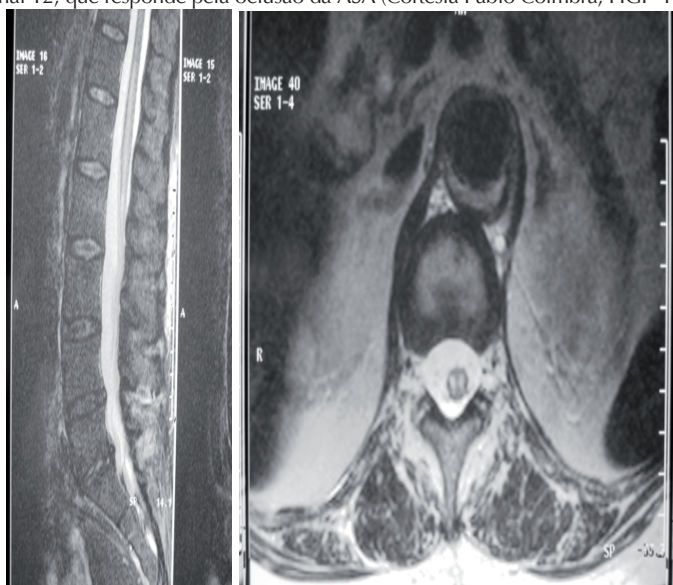
Normalmente, ocorre dano para a medula espinhal após 20-30 minutos de isquemia ou durante hipotensão sistêmica com falha de resposta auto-reguladora. A lesão isquêmica resultante afeta áreas com alta demanda metabólica para a medula espinhal, tais como as células do corno anterior e a substância cinzenta anterior.⁴

A maioria dos infartos medulares resultam do envolvimento do território da artéria espinhal anterior. Em contraste com a isquemia cerebral, ataques isquêmicos transitórios que afetam a medula espinhal são raros. Os pacientes com a síndrome da artéria espinhal

anterior (SAEA) têm um início abrupto de déficits neurológicos, frequentemente associado com dor radicular ou “dor em cinto”, que evoluem de modo mais lento que na isquemia cerebral aguda, podendo levar de horas até 02 dias para se estabelecerem.⁹

Há perda de função motora (quadriplegia flácida ou paraplegia). Há também prejuízo do controle intestinal e vesical, bem como perda de sensibilidade térmica e dolorosa abaixo do nível da lesão. Palestesia, artrestesia e sensibilidade ao tato fino permanecem intactas por causa da preservação das colunas dorsais (irrigadas pelas artérias espinais posteriores). Os pacientes podem desenvolver disestesia dolorosa, tipo em queimação, abaixo do nível da lesão, provavelmente relacionada à deafferentação seletiva do trato neospinalâmico com preservação das colunas posteriores.

Figura 1 - Paciente de 62 anos, com paraparesia aguda. RM da coluna torácica no plano sagital mostrando hipersinal T2 centro-medular (A), o plano axial demonstra que o hipersinal T2 afeta prioritariamente a substância cinzenta e uma dissecção na aorta com trombo em hipersinal T2, que responde pela oclusão da ASA (Cortesia Pablo Coimbra, HGF- Fortaleza)



A

B

Fonte : Elaborada pelos autores.

O infarto do território das artérias espinhais posteriores é incomum. As manifestações incluem perda de propriocepção, sensação de vibração abaixo do nível da lesão e perda de reflexos segmentares. Infarto de um único corno posterior e da coluna lateral da medula espinhal, com preservação das colunas posteriores, pode ocorrer raramente com oclusão da artéria espinhal posterior. Em casos de mielopatia hipóxica, o início dos sintomas é mais gradual. Em casos de claudicação medular, os sintomas são precipitados por esforço.⁴

O acidente vascular medular pode resultar de diversas causas (Tabela 1), tais como: dissecação da aorta, aterosclerose da aorta e seus ramos, trombose aguda da aorta, cirurgia de aorta abdominal ou reparação de coarctação da aorta, espondilose cervical, fratura/luxação da coluna, lesão traumática do pescoço, bloqueio de raiz nervosa em região lombossacral, embolia fibrocartilaginosa ou de núcleo pulposo, ressecção de costela para simpatectomia, toracotomia, toracoplastia, tratamento de malformação arteriovenosa medular, neurocirurgia da região pineal na posição sentada, hipotensão arterial grave ou parada cardíaca, bloqueio do plexo celíaco, lúpus eritematoso sistêmico e vasculite. No entanto, em um número significativo de casos, nenhuma causa pode ser encontrada.⁴

A maioria dos casos não associados à intervenção cirúrgica ou endovascular ocorre como resultado de aterosclerose da aorta e seus ramos. A área isquêmica pode ser remota em relação ao local da oclusão vascular, na região medular mais vulnerável no momento em que a circulação local se tornou insuficiente.²⁴

Tabela 1 - Causas de Acidente Vascular Medular

Aterosclerose	Espondilose cervical
Parada cardíaca ou hipotensão grave	Cirurgia aórtica
Laceração traumática da aorta	Dissecação de aorta
Vasculites	Embolia fibrocartilaginosa
Infecção (Sífilis, TB)	Doença hipertensiva de pequenos vasos
Angiografia medular	Embolia gordurosa ou ateromatosa
Toracotomia ou toracoplastia	Anemia Falciforme
Bloqueio de plexo celíaco	Fratura ou deslocamento vertebral

Fonte: (BILLER, 2012).⁴

A análise do líquor (LCR) pode mostrar contagem de células normal ou levemente aumentada, nível de proteínas normal ou levemente aumentado e ausência de bandas oligoclonais. Na ressonância magnética (RM) da medula espinhal, que pode ser normal na fase aguda (< 6 horas), o achado de hipersinal T2 centromedular isolado é o mais comumente encontrado e é de grande valor diagnóstico. Quando o hipersinal T2 envolve principalmente a parte anterior da substância cinzenta, pode ser encontrado o padrão “olhos de coruja”.²⁵ Infartos de um ou mais corpos vertebrais podem ser vistos, o que pode ser utilizado como sinal diagnóstico confirmatório. Na fase subaguda, os achados da ressonância incluem hiposinal T1 e hipersinal T2, realce pelo gadolínio e aumento do volume.⁷

Não há estudos prospectivos ou randomizados comparando diferentes opções de tratamento em pacientes com SAEA. Portanto, evidências científicas sobre tratamento dessa patologia são limitadas. As recomendações de tratamento relativas à fase aguda e prevenção secundária são derivadas da isquemia cerebral aguda, da doença vascular aterosclerótica e da lesão medular aguda.⁹

Na fase aguda (< 4,5 horas), o tratamento trombolítico pode ser considerado, seguindo o protocolo habitual para acidente vascular cerebral.¹⁸ O uso de aspirina deve ser utilizado de forma análoga ao acidente vascular cerebral.⁹

Nos primeiros dias e semanas de hospitalização, os pacientes com lesão medular estão em risco de várias complicações sistêmicas, tais como: instabilidade hemodinâmica, depressão respiratória, trombose venosa periférica e tromboembolismo pulmonar, devendo ser admitidos em unidade de terapia intensiva, principalmente se a lesão for torácica alta ou cervical.¹³

Além do manejo agudo, a prevenção secundária é de grande importância. Patologias subjacentes (por exemplo: vasculite sistêmica, patologia da aorta, embolia cardiogênica, hipovolemia) devem ser tratadas sempre que possível.⁹

Em um estudo de acompanhamento, por 4,5 anos, de pacientes nos quais o déficit motor inicial era grave em 30%, moderado em 28%, e leve em 42% dos casos, foi observado que 41% dos pacientes

havia recuperado completamente a capacidade de andar, 30% eram capazes de caminhar com ajuda, 20% ficaram dependentes de cadeira de rodas e 9% haviam morrido. Sequela inicial grave e sexo feminino foram preditores independentes de desfecho desfavorável.²¹

Recentes estudos experimentais utilizando Riluzole ou injeção intratecal de células tronco de cordão umbilical humano demonstraram melhora do desfecho clínico após isquemia medular.^{11,30}

Quadro 1 - Pontos chaves

- 1) O infarto medular é uma patologia rara
- 2) **Idade:** 2-42 anos (~ 25a)
- 3) Geralmente ocorre por oclusão da artéria espinhal anterior em qualquer nível medular, mas principalmente em zonas de fronteira vascular (torácica alta e lombosacral). Sua principal causa é doença aterosclerótica da aorta.
- 4) **Apresentação clínica:** mielopatia de instalação súbita acompanhada ou não de dor. Ao exame neurológico: para ou tetraparesia e anestesia abaixo do nível da lesão associado à preservação da sensibilidade vibratória e proprioceptiva
- 5) **Evolução clínica:** sequelas graves em 50% dos pacientes com 9% de óbito.
- 6) **Diagnóstico:**
 - a) **RM:** hipersinal T2 centro medular e infarto vertebral associado são elementos que corroboram o diagnóstico.
 - b) **LCR:** pode ser normal ou apresentar discreta pleocitose ou aumento de proteína
- 7) **Tratamento:** Não há consensos em relação ao tratamento, sendo realizadas medidas análogas ao tratamento do acidente vascular cerebral.

Fonte: Elaborada pelos autores.

MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS VERTEBROMEDULARES

As malformações vasculares vertebromedulares compreendem um grupo diverso de anormalidades, incluindo os cavernomas, as fístulas arteriovenosas durais (FAVd), as fístulas arteriovenosas perimedulares (FAVp), as malformações arteriove-

nosas intramedulares (MAV intramedular), e as FAV epidurais e paraespinhais dentre outras.²⁷ Estas entidades apresentam causas, apresentação clínica, história natural, manifestação radiológica e tratamento bastante distintas entre si, razão pela qual precisam ser estudadas separadamente.^{5,28}

As malformações arteriovenosas vertebromedulares (MAV-vm) compreendem os *shunts* arteriovenosos situados no interior do canal espinhal e paravertebrais, destacando-se 3 entidades: as FAVd, FAVp e as MAV intramedulares. Trata-se de entidade rara, representando 1/10 das MAV cerebrais, porém guardam uma importância clínica pelo seu quadro clínico característico e por cursarem habitualmente com prognóstico clínico severo, caso não diagnosticadas e tratadas em tempo hábil.^{3,15}

Existem muitos sistemas de classificação diferentes para as malformações arteriovenosas espinhais e medulares (**TABELA 2**), e continua a haver desacordo generalizado e confusão acerca da nomenclatura apropriada para este grupo.^{10,23}

Tabela 2 - Diferentes classificações das mav vertebromedulares

Classificação da Lariboisière (HERBRETEAU, 1995)	Classificação de Spetzler (SPETZLER, 2002)	Classificação de Bicêtre (RODESCH, 2002).
1) MAV paravertebral	1) FAV extradural	1) FAV extradural
2) MAV epidural	2) FAV dorsal intradural	2) FAV dural espinhal (adquirida)
3) Fístula dural com drenagem perimedular	3.1) FAV ventral intradural A	3) MAV medulares (congênitas)
4.1) Fístula perimedular tipo 1	3.2) FAV ventral intradural B	3.1) microFAV medular
4.2) Fístula perimedular tipo 2	3.3) FAV ventral intradural C	3.2) macroFAV medular
4.3) Fístula perimedular tipo 3	4.1) MAV intramedular compacto	3.3) MAV intramedular com <i>nidus</i>
5) MAV intramedular	4.1) MAV intramedular difuso	3.4) MAV metamérica
3.4) MAV metamérica	5) MAV do cone medular	
	6) MAV intradural-extradural	

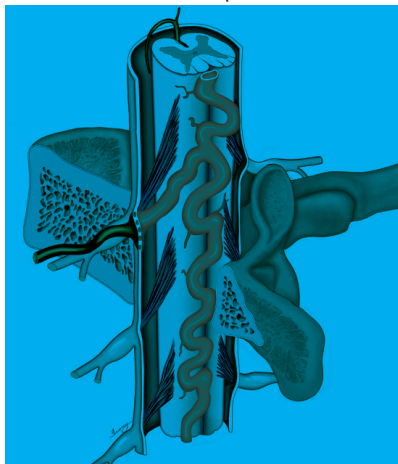
Fonte: Elaborada pelos autores.

Na presente seção serão abordadas apenas as 3 principais malformações arteriovenosas intradurais baseadas na classificação da Lariboisière,¹⁰ mas centrando-se no que nos parece ser mais relevante para o diagnóstico e tratamento: a angioarquitetura das MAV (*nidus* ou fistula); localização anatômica; as aferências arteriais e drenagem venosa; fluxo do *shunt*.

FAV DURAL

Fístula arteriovenosa dural espinal com drenagem perimedular (FAVd) define-se como uma comunicação (*shunt*) anormal entre uma artéria e uma veia radicular, sem interposição de leito capilar.^{3,8,14} Esta comunicação localiza-se na verdade dentro da própria dura-máter e ocorre mais comumente ao nível de um forame intervertebral, na dura-máter em torno de uma raiz nervosa espinal. O aporte de sangue arterial diretamente dentro do sistema venoso intradural leva um fluxo sanguíneo retrogrado nas veias peri- e intra-medulares à distância da fistula, com hipertensão venosa, congestão, edema e comprometimento da função medular.

Figura 2 - Ilustração de uma fístula dural com drenagem perimedular com aferência de uma artéria meníngea com *shunt* repousando na dura-máter e drenagem por uma rede venosa perimedular (Retirada com permissão da Conti, M et al. ⁴)



Fonte: Elaborada pelos autores.

FAVd espinhal é a malformação vascular mais frequente envolvendo a medula, responsável por 70-80% das malformações vasculares do canal espinhal.^{12,14}

Trata-se de uma patologia rara, com uma incidência de 5-10 casos por milhão de habitantes ao ano,^{8,12} sendo, entretanto, uma afecção ainda bastante subdiagnosticada.

Diferentemente das malformações arteriovenosas (MAV) medulares, que são consideradas lesões congênicas e afetam adultos jovens nas 2ª e 3ª décadas de vida, as FAVd espinhais são *shunts* arteriovenosos adquiridos e afetam mais frequentemente adultos na 5ª e 6ª décadas de vida.^{3,12,14} A média de idade na ocasião do diagnóstico é de 58-63 anos.¹²

As FAVd espinhais têm uma indiscutível predominância no sexo masculino, com uma relação homem:mulher de 5:1.^{3,14}

O aporte arterial da fistula provém de ramos durais das artérias meningorradiculares oriundas das artérias espinhais segmentares, por sua vez provenientes da aorta.^{3,14} A artéria meningorradicular acompanha a raiz nervosa de cada segmento espinhal e dá origem, além dos ramos durais (destinados à dura-máter do canal vertebral), às artérias radiculares que atravessam a dura-máter e fornecem suprimento sanguíneo para a raiz nervosa. As artérias radiculares de alguns segmentos irão ainda se anastomosar com a artéria espinhal anterior, participando significativamente da vascularização da medula espinhal, recebendo neste caso a denominação de artéria radículo-medular.³

A comunicação arteriovenosa fistular é formada por conexões microscópicas localizadas no interior da própria dura-máter. O sangue arterial proveniente da FAVd é drenado diretamente numa veia radiculoespinhal única, que se torna dilatada e tortuosa. Este fluxo sanguíneo reverso alcança a rede venosa perimedular. À medida que a pressão no sistema venoso aumenta, em razão da ausência de válvulas nas veias, esta pressão é progressivamente transmitida em direção às veias intrínsecas da medula.

As veias radículo-espinhais, no ponto em que atravessam a dura-máter, têm sua parede substituída por uma bainha de aracnoide e pela própria dura. Esta bainha funciona como obstáculo ao refluxo

sanguíneo, impedindo a transmissão das modificações nas pressões intra-abdominais e intratorácicas para as veias intradurais. É provavelmente neste ponto, por um mecanismo ainda não conhecido, que se formam as conexões arteriovenosas durais com esta veia.

A hipertensão venosa na medula reduz o gradiente de pressão arteriovenoso e diminui a perfusão tissular, resultando em hipóxia progressiva. Ocorre ainda uma vasodilatação intramedular progressiva, de forma incontrolada, atingindo os capilares, resultando na formação de edema e perda progressiva da função do tecido medular. Nos estágios terminais da congestão venosa, ocorre isquemia venosa, podendo evoluir para uma mielopatia necrotizante irreversível (síndrome de Foix-Alajouanine).^{3,14}

Apesar dos avanços recentes nas modalidades não invasivas de neuroimagem, o diagnóstico de FAVd espinhal permanece insuficiente. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 23 meses.^{14,20} Este atraso no diagnóstico pode ser em parte devido à inespecificidade do quadro clínico inicial. Sintomas como fraqueza muscular, distúrbios da marcha e parestesias levam grande parte dos médicos a investigarem inúmeras outras doenças antes de considerarem o diagnóstico de FAVd (doença degenerativa da coluna, tumores medulares, doenças desmielinizantes, doença vascular periférica etc.).^{20,29}

Os sintomas iniciais mais comuns da FAVd espinhal incluem distúrbios da marcha e alterações sensitivas (hipoestesia ou parestesia). Fraqueza em membros inferiores é também um sintoma frequente, afetando cerca de metade dos pacientes. Radiculopatia e dor lombar também podem estar presentes e tornarem-se incapacitantes.⁸

No momento do diagnóstico, os sintomas já progrediram, e quase todos os pacientes apresentam paresia dos membros inferiores. Em geral ambas as pernas são acometidas, podendo ocorrer comprometimento assimétrico ou mesmo unilateral. Muito raramente os membros superiores podem ser envolvidos, o que ocorre em FAVd localizadas na região cervical. Com a progressão da doença, ocorre incontinência ou retenção urinária ou fecal e disfunção sexual.^{8,19} A Tabela 3 mostra a frequência aproximada dos sintomas no início do quadro, assim como na ocasião do diagnóstico das FAVd espinhais.

Na maioria dos casos, não existe uma concordância entre os sintomas apresentados e a localização da fistula, sendo estes consequência de uma mielopatia caudal progressiva decorrente da congestão venosa na medula. O desenvolvimento de uma incapacidade funcional significativa ocorre tipicamente num período de 6 meses a 2 anos, embora uma deterioração rápida também possa ocorrer.¹⁴

Esta sintomatologia crônica progressiva contrasta com a apresentação aguda de uma MAV medular que tipicamente se apresenta com hemorragia.

Tabela 3 - Sintomas da FAVd espinal no início do quadro e no momento do diagnóstico*

Sintomas	No início (%)	No diagnóstico (%)
Hipoestesia/parestesias MMII	50-77%	90-100%
Paresia MMII/Distúrbios da marcha	40-50%	88-100%
Dor (lombar ou radicular)	12-33%	37-55%
Distúrbios esfinterianos	4-12%	65-85%
Distúrbios sexuais	3%	43%
*Berenstein et al., 2004; Fugate et al., 2012; Marcus et al., 2013. MMII = membros inferiores		

Fonte: Elaborada pelos autores.

A RM é o principal exame inicial no diagnóstico das FAVd espinais. Achados típicos incluem um hipersinal medular nas imagens ponderadas em T2, um alargamento da medula e dilatação das veias perimedulares. Este hipersinal T2 homogêneo estende-se longitudinalmente no centro da medula e envolve o cone terminal na grande maioria dos casos. Ele representa os fenômenos de edema e isquemia medulares decorrentes da hipertensão venosa e correlaciona-se com a sintomatologia clínica.¹⁹

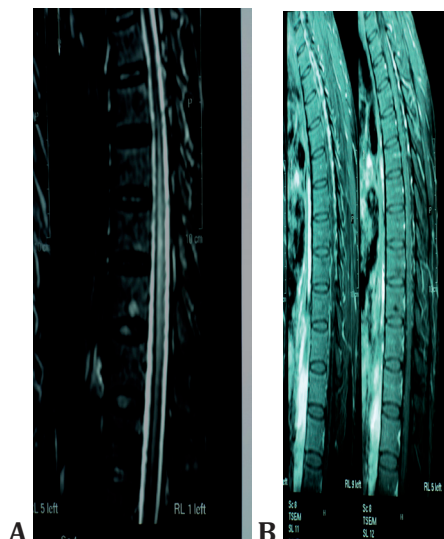
Outro achado comum na RM é a presença de *flow voids* (vazios de fluxo; ausência de sinal) localizados mais comumente no aspecto dorsal da medula, representando o fluxo sanguíneo no interior das veias perimedulares dilatadas.³

Técnicas recentes de ângio-RM têm ainda possibilitado a identificação de maneira não invasiva da localização do *shunt* arteriovenoso. Entretanto, a angiografia digital por subtração permanece como padrão-ouro no diagnóstico das FAVd espinhais e deve ser realizada sempre que a RM mostrar evidência compatível com mielopatia congestiva venosa.³

A angiografia permite a localização precisa da comunicação fistular ao longo da dura-máter do canal espinhal. A maioria das FAVd são lesões isoladas originando-se das artérias segmentais torácicas baixas (67%) ou lombares altas (17%) entre T6 e L2 e frequentemente localizadas no lado esquerdo.¹⁴

A angiografia permite ainda acessar o aporte sanguíneo para a medula e particularmente a origem dos principais ramos para a artéria espinhal anterior (artérias radículo-medulares) e avaliar a possibilidade de um tratamento endovascular.³

Figura 3 -Paciente de 43 anos. Mielopatia tóraco-lombar progressiva há 15 meses. RM coluna torácica com hipersinal T2 intramedular (A) e áreas de realce serpentinaforme na sequência T1 após gadolínio (B). A angiografia medular seletiva mostrou uma artéria meníngea oriunda de D9 esquerda alimentando o *shunt* dural com volumosa rede de drenagem perimedular.



O TEV baseia-se na colocação de um microcateter na artéria meningorradicular o mais próximo possível do *shunt* arteriovenoso, seguida da injeção de material embólico para obstruir o *shunt* e a parte proximal da veia de drenagem. Esta modalidade tem a vantagem de ser menos invasiva e poder ser realizada pelo mesmo acesso da angiografia. Suas principais desvantagens decorrem de 2 fatores: 1) limitações relacionadas à anatomia vascular em alguns casos; e 2) maior risco de recanalização da fístula. Uma limitação anatômica ocorre quando existe uma origem comum de uma artéria radiculomedular com a artéria meningorradicular nutridora da FAVd, situação em que a embolização esta associada a um risco de comprometimento da vascularização arterial normal da medula. Outra dificuldade anatômica encontrada em alguns casos decorre da ocorrência de ramos arteriais extremamente tortuosos ou estenosados, impedindo a navegação do microcateter até o ponto de *shunt*. Neste último caso, os avanços tecnológicos recentes na fabricação de microcateteres e micro-guias têm melhorado significativamente o acesso a vasos de anatomia difícil. Por outro lado, o uso de agentes embólicos líquidos (N-butil cianoacrilato [NBCA] ou Onyx[®]) possibilita uma oclusão mais eficaz da veia de drenagem, diminuindo consideravelmente as taxas de recanalização. Assim, as taxas de sucesso do tratamento endovascular relatadas mais recentemente estão entre 70 e 89%.¹⁴ A avaliação tomográfica após embolização permite definir a localização do *cast* do agente embólico no canal medular, de forma que a sua localização no interior do saco dural prediz o sucesso do tratamento.¹⁶

O tratamento microcirúrgico consiste na realização de uma laminectomia, abertura da dura-máter e identificação da veia de drenagem no compartimento intradural até seu ponto de penetração na dura-máter. Em seguida esta veia é coagulada com uma pinça bipolar e seccionada, ou é ocluída com a utilização de um clipe de aneurisma. O tratamento cirúrgico está associado a uma taxa de sucesso de 98%,¹⁴ mas pode ser limitado pela dificuldade de se identificar o local exato do *shunt* arteriovenoso anormal.

Dada a natureza relativamente não invasiva do tratamento endovascular e os resultados similares quando comparados com

a cirurgia, a embolização tem sido recomendada como primeira escolha para aqueles pacientes com anatomia vascular favorável. A cirurgia é então reservada para casos refratários ou pacientes que não são candidatos à embolização devido a particularidades anatômicas.¹⁹

Após um tratamento cirúrgico ou endovascular bem-sucedido, aproximadamente 90% dos pacientes têm estabilização ou melhora dos sintomas. As alterações motoras (paresias e distúrbios da marcha) são as que apresentam maior chance de melhora, seguidas pelas alterações sensitivas e depois pelas disfunções esfincterianas.¹⁹

Quadro 2 - Pontos chaves

- 1) **FAV durais:** ~ 75% das MAV_{vm}
- 2) **Idade:** > 50 anos
- 3) **Localização:** torácica (67%) e lombar (17%).
- 4) **Apresentação clínica:** mielopatia progressiva, manifestando-se com fraqueza em membros inferiores, distúrbios da marcha e alterações sensitivas e esfincterianas.
- 5) **Evolução clínica:** sem tratamento evolui com piora clínica permanente, com 20% dos pacientes apresentando restrições graves após 6 meses.
- 6) **Diagnóstico:**
 - a) **RM:** hipersinal T2 medular associado a *flow-voids* na região dorsal da medula.
 - b) **Arteriografia medular:** exame padrão-ouro para o diagnóstico e planejamento terapêutico.
- 7) **Tratamento:** habitualmente endovascular com oclusão da parte proximal da veia de drenagem, a cirurgia ficando reservada para casos refratários ou de anatomia desfavorável

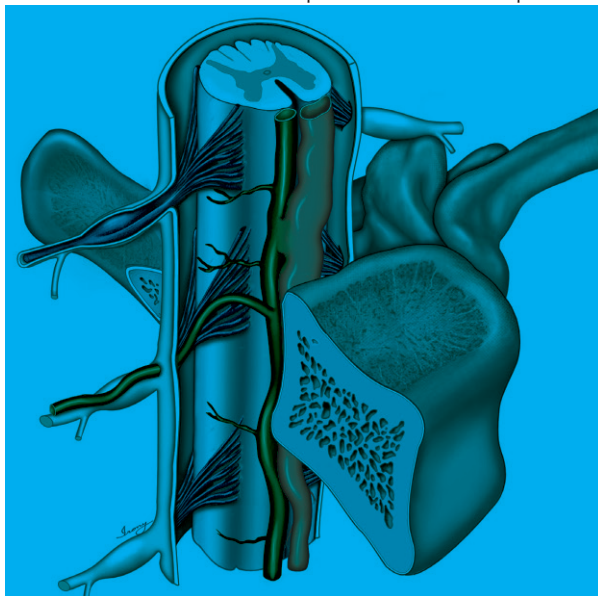
Fonte: Elaborada pelos autores

FAV PERIMEDULAR

As fístulas arteriovenosas perimedulares (FAVp) são bem mais raras que as FAVd, localizando-se no espaço subaracnoideo e são caracterizadas do ponto de vista angioarquitetural por uma ou várias conexões diretas entre artérias e veias (ditos *shunts* diretos ou fistulas) sem *nidus* interposto, com aporte arterial proveniente de uma ou várias artérias espinhais (artéria espinhal anterior e posterior) com drenagem por uma rede venosa dilatada e tortuosa em torno da medula.⁶

Elas podem ser pequenas com uma única aferência arterial ou lesões grandes com múltiplas aferências arteriais e uma volumosa rede venosa perimedular (Figura 4).

Figura 4 - Ilustração de uma fístula arteriovenosa perimedular localizada no espaço subaracnoideo mostrando a conexão entre a artéria espinhal anterior e a veia perimedular ectasiada



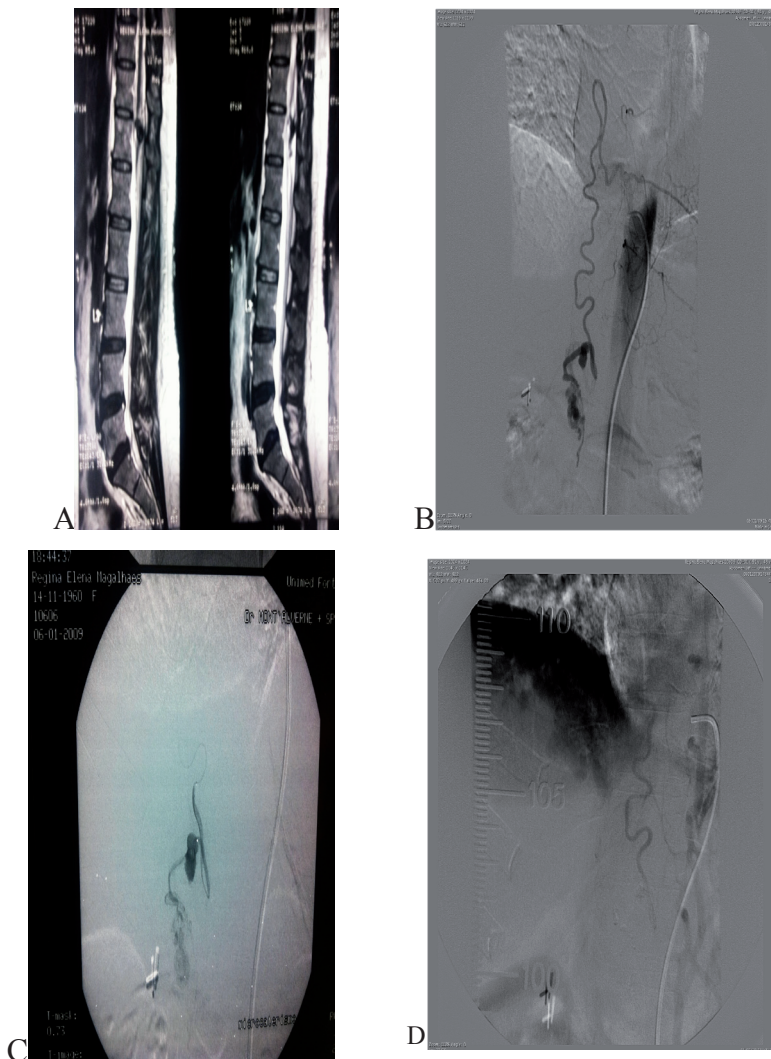
Fonte: (Retirada com permissão da Conti, M. et al.⁴)

O *shunt* arteriovenoso resulta em hipertensão venosa levando a uma redução do retorno venoso e a um edema vasogênico com subsequente mielopatia, a qual se apresenta habitualmente de forma progressiva. Por outro lado, o *shunt* ocasiona ainda roubo arterial com redução da pressão de perfusão medular, resultando em edema citotóxico medular com mielopatia progressiva ou súbita. Finalmente, observa-se um importante remodelamento vascular com ectasias (ou aneurismas) tanto venosos como arteriais que podem ocasionar compressão radicular ou medular, bem como romper resultando em hemorragia subaracnoidea.³

As FAVp de baixo débito (tipo I da Lariboisière ou micro-FAV de Bicêtre) podem se assemelhar às FAVd manifestando-se por hipertensão venosa com mielopatia progressiva, tendo uma única aferência arterial sendo que oriunda da artéria espinhal anterior e não de uma artéria radicular. A RM mostra um hipersinal T2 do cone terminal, e a arteriografia medular demonstra uma FAV de pequeno tamanho alimentada por uma ASA dilatada e com uma rede venosa dilatada perimedular. O tratamento inicialmente deve ser feito por via endovascular caso o *shunt* seja acessível pelo microcateterismo. Neste caso após se acessar o *shunt* com conjunto constituído por microcateter e microguia, injeta-se líquido embolizante (NBCA ou Onyx[®]) para se ocluir a transição arteriovenosa do *shunt*. Quando não é possível, a via cirúrgica pode ser utilizada, tendo maior probabilidade de êxito se o *shunt* se localizar no cone terminal (Figura 5).^{3,5,6,15}

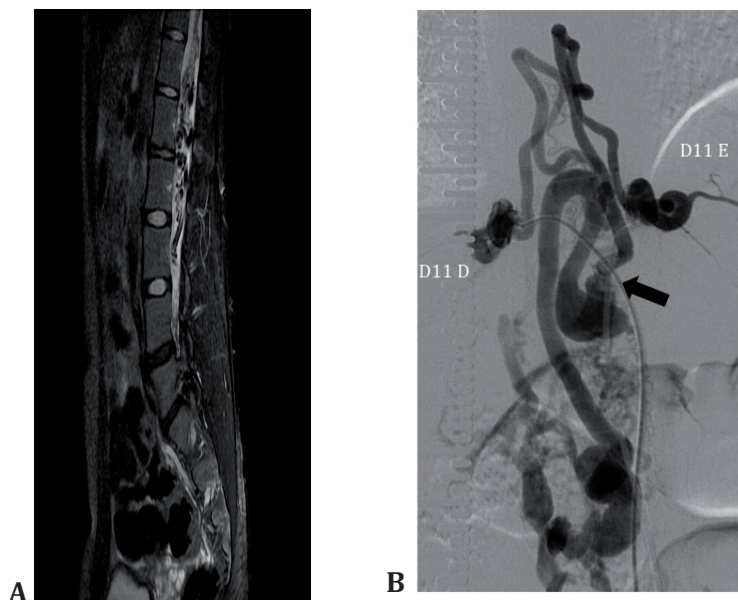
As FAVp de maior débito (tipo II e III da Lariboisière ou macro-FAV de Bicêtre) são detectadas nas crianças e no adulto jovem, sendo geralmente de alto débito se revelando seja por mielopatia compressiva seja por hemorragia subaracnoidea.^{3,5,6,15} As formas gigantes (tipo III) via de regra estão associadas a doenças congênitas, sobressaindo-se dentre estas a hemorragia telangiectásica hereditária (Síndrome de Rendu-Osler-Weber).²⁶ Cabe salientar que o diagnóstico da HTH é clínico, baseando-se nos critérios de Curação (epistaxis; telangiectasias; malformações arteriovenosas viscerais ou do sistema nervoso central (SNC); história familiar de parentes de primeiro grau), definindo-se como definitivo (3 critérios); possível (2 critérios); ou improvável (1 critério). No entanto as manifestações do SNC podem ser a apresentação clínica inicial da síndrome (Figura 6).¹⁷

Figura 5 - Paciente de 45 anos com síndrome do cone medular progressiva há 2 anos. A) Rm da coluna lombo-sacra mostra imagem em *flow-void* comprimindo o cone medular B) arteriografia seletiva do tronco intercostal de D9 à esquerda demonstra uma FAV de baixo débito alimentada pela ASA C) microcateterismo na ASA distal evidenciando o ponto fistular (FLECHA BRANCA) com um aneurisma de fluxo associado (FLECHA PRETA) D) injeção superseletiva de cola biológica permitiu a exclusão da FAV com melhora dos sintomas do paciente



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 6 - Paciente de 10 anos com síndrome do cone medular e da cauda equina progressiva com evolução em 20 dias. A) Rm da coluna lombo-sacra mostra múltiplas imagens em *flow-void* comprimindo o cone medular e cauda equina B) arteriografia seletiva concomitante do tronco intercostal de D11 à direita e à esquerda demonstra uma FAVp gigante tipo I alimentada pelas ASP com o mesmo ponto fistular (FLECHA PRETA) com ectasia venosa associada à jusante



Fonte: Elaborada pelos autores.

Do ponto de vista imaginológico, observam-se na RM múltiplas imagens vasculares em *flow-void* intradurais em torno da medular, podendo se observar efeito compressivo no cordão medular. A arteriografia medular tem função crucial para determinar a localização do *shunt* arteriovenoso e a aferência arterial. O tratamento das FAVp com alto débito é feito via de regra por via endovascular conforme discutido acima, e o tratamento cirúrgico aparece como opção complementar, sobretudo se a fistula estiver localizada na face posterior da medula (Figuras 5 e 6).^{3,5,6,15}

Quadro 3 - Pontos chaves

- 1) **FAV perimedulares:** ~ 5% das MAVvm
- 2) **Idade:** 2-42 anos (~ 25 anos)
- 3) **Localização:** cone terminal e cauda equina.
- 4) **Apresentação clínica:**
 - a) Mielopatia progressiva: 75% dos casos
 - b) Hemorragia subaracnóidea: 20% dos casos
- 5) **Evolução clínica:** paraplegia em 5 anos.
- 6) **Diagnóstico:**
 - a) **RM:** imagens vasculares em *flow-void* intradurais em torno da medular com ou sem compressão medular
 - b) **Arteriografia medular:** exame padrão ouro para o diagnóstico e planejamento terapêutico
- 7) **Tratamento:** habitualmente endovascular com oclusão dos *shunts*.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A) MAV MEDULAR

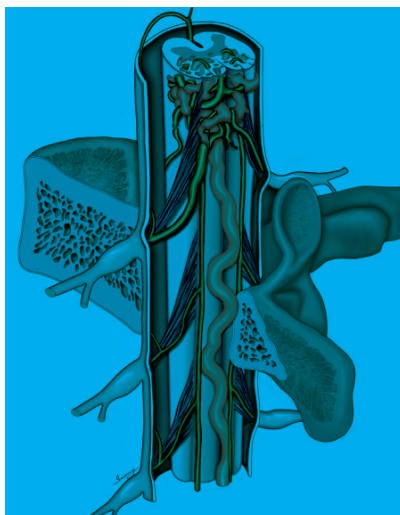
As MAV medulares se localizam na profundidade do parênquima medular ou em sua superfície e em decorrência recebem aferências das artérias sulcocomissurais (ramos das artérias espinhais anteriores) e das artérias perfurantes provenientes da *vasa corona* e das artérias espinhais, as quais se comunicam com as vênulas intramedulares por meio de *shunts* de pequeno tamanho e múltiplos, originando uma estrutura plexiforme denominada *nidus* (Figura 7). Essas malformações arteriovenosas correspondem a 28,5-54% dos pacientes com MAVvm, localizando-se principalmente na região torácica (38% cervical, 45% torácica, e 17% lombar).^{3,5,6,15}

Cerca de 80% dos casos acometem pacientes com menos de 35 anos de idade, sendo a apresentação clínica decorrente de hemorragia ou de mielopatia.^{3,5,6,15}

O grupo hemorrágico corresponde a 45% dos pacientes, podendo se apresentar seja por hematomielia (36%), seja por hemor-

ragia subaracnóidea aguda (64%). A hematomielia se manifesta por um quadro de dor cérvico-dorsal aguda acompanhada de déficit neurológico abrupto com sintomas medulares completos tipo mielite transversa (comprometimento dos tratos motores e de sensibilidade, bem como esfínteres abaixo do nível da lesão) ou sintomas da síndrome de Brown-Séquard. A hemorragia subaracnóidea se manifesta com dor tóraco-lombar ou cervical de caráter agudo associada à cefaleia e distúrbio da consciência, caso o sangue adentre o espaço intracraniano, podendo desta feita ter o diagnóstico errôneo de HSA intracraniana. Tradicionalmente as manifestações hemorrágicas tendem a ser observadas com mais frequência nas MAV de topografia cervical.³ Caracteristicamente a história natural deste subgrupo é mais grave do que das MAV cerebrais, pois apresentam maior taxa de ressangramento durante o seguimento com recorrência em 1 mês estimada a 10% e em 12 meses de 40%. Por esta razão, a taxa de mortalidade é elevada, oscilando entre 20,5 e 30%.¹

Figura 7 - Ilustração de uma MAV localizada no interior do parênquima medular com aferências arteriais provenientes principalmente das artérias espinhais posteriores e em menor grau das artérias espinhais anteriores com *nidus* na profundidade da medula drenando por uma veia espinhal posterior



Fonte: (Retirada com permissão da Conti, M et al.⁴).

O grupo não hemorrágico (55% dos casos) pode se apresentar como mielopatia progressiva (90%); mielopatia aguda (9%); ou ter descoberta de forma assintomática (1%). Neste subgrupo se observa em 15 a 20% dos casos dor na coluna ou radicular como sintoma inicial, precedendo os sintomas medulares.³

Independente do modo de revelação, 40% dos pacientes terão deterioração neurológica passo a passo e ao longo do seguimento se observa que 80% dos pacientes terão piora neurológica. As causas são variadas como: hemorragia, trombose venosa, roubo arterial, compressão.^{1,3}

A RM mostra o *nidus* intramedular como áreas de *flow-void*; no entanto, se este tiver pequeno tamanho, poderão ser detectadas apenas as dilatações de vasos perimedulares. Cabe salientar ainda que na fase aguda de uma hematomielia, o *nidus* é habitualmente mal visualizado por se mostrar comprimido pelo hematoma (Figura 8). Assim, em todo caso de sangramento intramedular, deve-se considerar a possibilidade de uma MAV, de forma a ser realizada uma arteriografia medular, que é indispensável para a confirmação diagnóstica e o planejamento terapêutico. O exame angiográfico medular na presença de uma MAV tem dois objetivos principais: 1) identificar pontos de fragilidade arterial, sobretudo aneurisma nidal ou de fluxo, que apresenta risco hemorrágico maior; 2) analisar os eixos espinhais acima e abaixo do nível de suspeita da MAV para determinar as possíveis vias de suplência da MAV antes de programar o tratamento. Os principais diagnósticos diferenciais são os cavernomas e os tumores hipervasculares como o hemangioblastoma.^{3,5,6,15}

O objetivo do tratamento, como em todas as MAV, é a exclusão mais completa possível da lesão, preservando-se a função neurológica. De uma maneira geral, como a história natural a longo termo das MAV intramedulares é ruim, propõe-se o tratamento para a grande maioria destas, quando o risco do tratamento é considerado baixo. A opção terapêutica inicial é endovascular e consiste em acessar sequencialmente as artérias nutridoras do *nidus* com conjunto constituído por microcateter e microguia, injetando-se líquido embolizante (NBCA ou Onyx®) para se ocluir o *nidus*. Contrariamen-

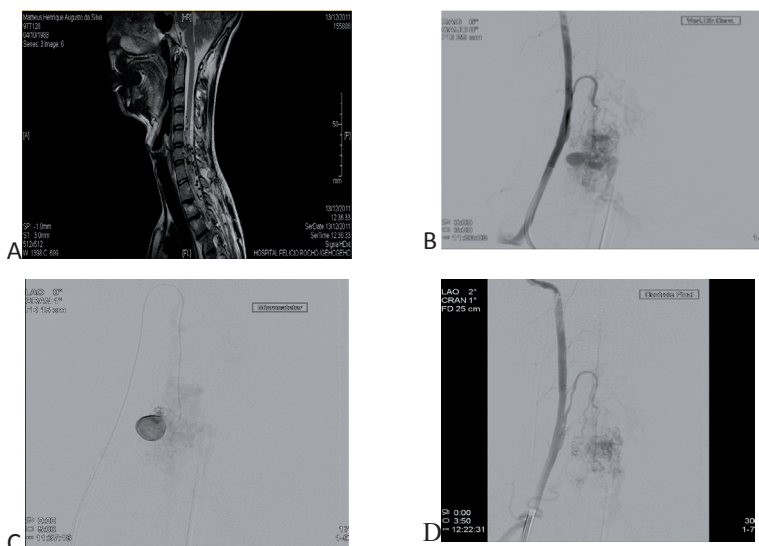
te ao caso das FAVd ou FAVp, não deve ocorrer oclusão das veias de drenagem, o que pode acarretar uma hiperpressão no *nidus* com subsequente hemorragia. Quando não é possível se obter a exclusão completa das diferentes aferências arteriais do *nidus* arteriovenoso, almeja-se o tratamento setorial com exclusão dos pontos de maior risco hemorrágico, a saber: as fístulas de alto débito, as aferências arteriais contribuindo para um ectasia venosa e sobretudo os aneurismas nidais (Figura 8).^{3,5,6,15}

Quadro 4 - Pontos chaves

- 1) **MAV medulares:** -25% das MAV
- 2) **Idade:** < 35 anos (80%).
- 3) **Localização:** cervical (38%), torácica (45%), lombar (17%)
- 4) **Apresentação clínica:**
 - a) Hemorragia (45% dos casos): hematomielia (36%) ou hemorragia subaracnóidea (64%)
 - b) Grupo não hemorrágico (55%): mielopatia progressiva (90%); mielopatia aguda (9%); ou assintomático (1%)
- 5) **Evolução clínica:** 80% apresentam deterioração neurológica
- 6) **Diagnóstico:**
 - a) **RM:** imagens vasculares em *flow-void* intramedulares com ou sem sangramento intramedular.
 - b) **Arteriografia medular:** exame padrão-ouro para o diagnóstico e planejamento terapêutico
- 7) **Tratamento:** habitualmente endovascular com oclusão setorial total do *nidus* ou dos pontos de fragilidade.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 8 - Paciente de 23 anos com mielopatia progressiva e história de hemorragia subaracnóidea recidivante com 4 anos de evolução. A) RM da coluna cervical com múltiplas áreas em *flowvoid* na sequência T2 no interior da medula com imagens serpentiniformes perimedulares. B) Angiografia seletiva da vertebral direita mostrando uma aferência arterial para o *nidus* proveniente das artérias sulcocomissurais da artéria espinhal anterior, onde se detecta um aneurisma nidal. C) Microcateterismo da artéria espinhal anterior e da artéria subcomissural demonstrando a localização precisa do aneurisma nidal D) Angiografia seletiva da vertebral direita pós-embolização demonstrando a exclusão do aneurisma nidal (Cortesia do Dr. Marco Túlio Rezende, UFMG)



Fonte: Elaborada pelos autores.

BIBLIOGRAFIA

1. AMINOFF, M. J.; LOGUE, V. The prognosis of patients with spinal vascular malformations. *Brain.*, v. 97, p. 211-218, 1974.
2. ERENSTEIN, A.; LASJAUNIAS, P.; BRUGGE, K. G. Spinal Ar-teriovenous Malformation. Surgical Neuroangiography. In: ERENSTEIN, A.; LASJAUNIAS, P.; BRUGGE, K. G.. Clinical and Endovascular Treatment Aspects in Adults. 2. ed. New York: Springer, 2004. Cap. 11.

3. BERENSTEIN, A.; LASJAUNIAS, P. L.; BRUGGE, K. G. Surgical Neuroangiography: Spinal Dural Arteriovenous Fistulae. In: BERENSTEIN, A.; LASJAUNIAS, P. L.; BRUGGE, K. G. Surgical Neuroangiography: Clinical and Endovascular Treatment Aspects in Adults. 2. ed. New York: Springer, 2004. Cap. 12. v. 2.
4. BILLER, J. *Vascular disorders of the spinal cord*. Syllabus AAN Annual Meeting, 2012.
5. CONTI, M. L. M. *Tratamento endovascular das malformações arteriovenosas raquimedulares: resultados clínicos e angiográficos*. 2005. 222 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
6. DA COSTA, L.; DEHDASHTI, A. R.; TERBRUGGE, K. G. Spinal cord vascular shunts: spinal cord vascular malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Focus.*, v. 26, n. 1, jan. 2009.
7. FAIG, J. et al. Vertebral Body Infarction as a Confirmatory Sign of Spinal Cord Ischemic Stroke: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Stroke*, v. 29, p. 239-243, 1998.
8. FUGATE, J. E.; LANZINO, G.; RABINSTEIN, A. A. Clinical presentation and prognostic factors of spinal dural arteriovenous fistula: an overview. *Neurosurg Focus.*, v. 32, n. 5, 2012.
9. HELDNER, M. R. et al. Vascular diseases of the spinal cord: a review. *Curr Treat Options Neurol.*, v. 14, n. 6, p. 509-520, 2012.
10. HERBRETEAU, D. et al. Malformations vasculaires vertébro-médullaires : clinique, imagerie, traitement. *EMC.*, v.17, p. 067, 1995.
11. JUDAS, G. I. et al. Intrathecal injection of human umbilical cord blood stem cells attenuates spinal cord ischaemic compromise in rats. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, v, 18, n. 6, p. 1-6, 2014.

12. KOCH, C. Spinal dural arteriovenous fistula. *Curr Opin Neurol.*, v. 19, p. 69-75, 2006.
13. LO, V. et al. Critical care management of patients with acute spinal cord injury. *Journal of Neurosurgical Sciences*, v. 57, n. 4, p. 281-292, 2013.
14. MARCUS, J. et al. Spinal Dural Arteriovenous Fistulas: A Review. *Curr Atheroscler Rep.*, v. 15, 2013.
15. MCDUGALL, C. G. et al. Endovascular techniques for vascular malformations of the spinal axis. *Neurosurg Clin N Am.*, v. 16, n. 2, p. 395-410, abr. 2005.
16. MONT'ALVERNE, F. et al. Giant spinal perimedullary fistula in hereditary haemorrhagic telangiectasia: diagnosis, endovascular treatment and review of the literature. *Neuroradiology*, v. 45, n. 11, p. 830-836, nov. 2003.
17. MONT'ALVERNE, F. et al. Avaliação tomográfica do tratamento das Fistulas Durais medulares utilizando NBCA. Anais do Congresso SILAN, 2004.
18. MULLER, K. I. et al. Thrombolysis in anterior spinal artery syndrome. *BMJ Case Rep*, 2012.
19. MURALIDHARAN, R. et al. The clinical and radiological presentation of spinal dural arteriovenous fistula. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 36, n. 25, p. 1641-1647, 2011.
20. NARVID, J. et al. Spinal dural arteriovenous fistulae: clinical features and longterm results. *Neurosurgery*, v. 62, n.1, p.159-166, 2008.
21. NEDELTCHEV, K. et al. Long-Term Outcome of Acute Spinal Cord Ischemia Syndrome. *Stroke*, v. 35, n. 2, p. 560-565, 2004.
22. PATSALIDES, A. et al. Endovascular management of spinal dural arteriovenous fistulas. *J NeuroIntervent Surg.*, v. 3, p. 80-84, 2011.

23. RODESCH, G. et al. Classification Of Spinal Cord Arteriovenous Shunts. *Neurosurg.*, v. 51, p. 374-380, 2002.
24. SATRAN, R. Spinal cord infarction. *Stroke*, v. 19, p. 529-553, 1988.
25. SEZE J. et al. Acute myelopathies Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain*, v. 124, p. 1509-1521, 2001.
26. SHOVLIN, C. L. et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Am J Med Genet.*, v. 91, n. 1, p. 66-67, mar. 2000.
27. SONG, D. et al. Spinal cord vascular malformations in children. *Neurosurg Clin N Am.*, v. 21, n. 3, p. 503-510, jul. 2010.
28. VEZNEDAROGLU, E. et al. Endovascular treatment of spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, v. 59, 202-209, 2006.
29. WANG, D. et al. The diagnosis of spinal dural arteriovenous fistulas. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 38, n. 9, fev. 2013.
30. WU Y. et al. Riluzole improves outcome following ischemia-reperfusion injury to the spinal cord by preventing delayed paraplegia. *Neuroscience*, v. 18, n. 265, p. 302-132, abr. 2014.

PARAPRESIA ESPÁTICA TROPICAL E OUTROS ASPECTOS NEUROLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HTLV

Davi Farias de Araújo
Otoni Cardoso do Vale
Francisco de Assis Aquino Gondim

INTRODUÇÃO

Os vírus T-lymfotrópicos humanos (HTLV), incluindo o HTLV-I e o HTLV-II, foram os primeiros retrovírus com infecção comprovada no ser humano, tendo sido descritos antes do isolamento do vírus HIV. Pertencendo ao gênero Deltaretrovírus, apresentam ação lenta e indireta sobre os linfócitos, células alvo de sua invasão.

O vírus, importante causa de problema de saúde mundial, está presente de forma endêmica principalmente em regiões tropicais. Sua infecção é geralmente assintomática, mas pode progredir após um período de latência de cerca de 20 a 30 anos com importantes afecções: leucemia linfocítica aguda de células T do adulto (LLAT) e a paraparesia espática tropical, mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH).

EPIDEMIOLOGIA

O vírus HTLV apresenta diversas características similares ao HIV, incluindo as vias de transmissão, é necessária a veiculação de linfócitos infectados através de(a):

- Atividade sexual (maior entre homem infectado e mulher);
- Transmissão vertical, tanto intraútero e no parto como na amamentação, estando esta última relacionada a um maior risco de infecção;
- Transfusão sanguínea;
- Compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis;
- Transplante de órgãos (fígado e rim).

Os grupos de alto risco correspondem aos mesmos da infecção pelo HIV. Apresentando distribuição mundial, o vírus infecta atualmente 10-20 milhões de pessoas, com maior prevalência no sul do Japão, ilhas do Caribe e áreas tropicais dos EUA, América do Sul, Índia e África. As migrações, parecem estar promovendo uma maior distribuição do vírus. A infecção é mais comum em mulheres, aumentando de prevalência com a idade.¹¹

Já no Brasil, estima-se uma prevalência de cerca de 750.000 portadores, estando este valor entre os maiores da América do Sul, porém bem inferior aos números da América Central.¹³

A paraparesia espástica tropical (PET) apresenta prevalência bastante variável, entre 12 e 128 casos por 100.000 habitantes. Seguindo a prevalência do vírus causador, a afecção é mais comum em mulheres (na proporção de 3:1), com incidência maior em adultos de 30-40 anos. Alguns estudos indicam que pessoas de classes econômicas mais baixas e da raça negra também apresentam maior prevalência de PET.⁸

Estudos preliminares em pacientes brasileiros determinaram uma alta prevalência (37,5%) de mielopatias crônicas de causa não determinada que tiveram soropositividade para o HTLV, o que indica a importância da afecção no país.⁵ Encontrou-se, entretanto, um número relativamente alto de PET não relacionado ao HTLV, de etiologia desconhecida.¹⁰

VIROLOGIA

O HTLV é um retrovírus da subfamília *Oncovirinae* (oncornavírus, oncovírus ou vírus tumorais de RNA) do gênero deltaretrovírus. Os principais subtipos encontrados em humanos são os HTLV-1 e o HTLV-2, que apresenta homologia estrutural de até 50%.

De forma semelhante aos outros retrovírus, o HTLV apresenta uma fita dupla de RNA e um capsídeo proteico recoberto por um envelope lipídico. Importante característica desse grupo de vírus é a capacidade de codificar a transcriptase reversa, enzima que proporciona a transformação do RNA viral em DNA, que por sua vez é integrado ao DNA da célula hospedeira (normalmente linfócitos CD4+) com o auxílio da enzima integrase, passando a chamar-se provírus. Comparado aos outros representantes do grupo, o HTLV é altamente complexo.¹⁴

Uma importante região do genoma viral é a LTR, usada para subcategorizar genotipicamente os grupos de HTLV. As proteínas *rex* e *tax*, por sua vez, são macromoléculas que regulam a replicação viral. A grande importância dessas proteínas está na participação da ativação de genes do genoma viral, de genes promotores de crescimento (IL-2, IL-3, CGF) e de receptores desses promotores, ação que estimula a multiplicação indireta por transativação das células infectadas. É através da expansão policlonal dos linfócitos que ocorre o aumento da carga viral. A replicação do vírus não parece ter papel importante para esse incremento. A multiplicação ocorre de forma muito lenta, fator que certamente está envolvido com o longo período de latência da sintomatologia.¹⁴

FISIOPATOLOGIA

A infecção pelo vírus linfotrópico de células T humano está envolvida com a gênese de duas graves doenças: a leucemia linfocítica aguda de células T do adulto (ATLL) e a paraparesia espática tropical, mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH). Nessa discussão, daremos foco à patogenia e à fisiopatologia desta última.

Como o próprio nome do vírus indica, o HTLV apresenta um tropismo pelas células T CD4+ auxiliares. Estudos apontam para a presença da penetração dessas células infectadas no SNC. Ainda não há consenso em relação à infecção secundária de neurônios ou de células gliais pelo vírus, aspecto que está se mostrando cada vez mais improvável.^{12,16}

A patogenia da PET ainda é pouco conhecida. Não está claro se a mielopatia se desenvolve devido a uma resposta imunológica celular e humoral contra as células infectadas ou pela citotoxicidade da própria infecção viral.^{12,16} Hoje, a hipótese mais aceita é de que o dano seja causado por citotoxinas (IFN-gama e TNF) liberadas por células T específicas para o vírus contra linfócitos infectados que penetraram na medula. Outro mecanismo proposto inclui a autoimunidade contra moléculas da medula semelhantes a moléculas virais, resposta esta proporcionada por uma forma de mimetismo molecular.⁷

O estudo microscópico das lesões medulares mostra meningo-mielite crônica com lesões focais necróticas, desmielinizantes e espongiiformes, com infiltrado inflamatório meningeal e perivascular e destruição focal de substância cinzenta, preferencialmente na medula torácica inferior.¹⁷ A desmielinização ocorre particularmente nos tratos piramidais e das colunas posteriores. Com a evolução da mielopatia, os linfócitos CD4 são gradualmente substituídos por CD8, tornando-se a medula cada vez menos celular e mais atrófica. Meningoencefalite crônica leve também pode ser encontrada.¹⁶

ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção por HTLV é, na maioria dos casos, assintomática.¹⁴ Apenas uma pequena proporção – em torno de 0,25 a 5% – dos portadores do vírus desenvolve a mielopatia associada ao vírus. Maior probabilidade de que se desenvolva a PET e pior prognóstico estão relacionados com: maior carga viral, idade de início acima de 50 anos, sexo feminino, infecção por transfusão sanguínea, início precoce de relações sexuais, mais de cinco parceiros sexuais e polimorfismo do gene Apal do receptor de vitamina D.^{2,12,13}

A mielopatia associada ao HTLV-1 (MAH-PET) caracteriza-se como uma paraparesia espástica crônica lentamente progressiva, seguida por uma fase de degeneração axonal que afeta preferencialmente os níveis inferiores da medula torácica e lombo-sacral e apresenta uma clara discrepância entre os graves efeitos motores e os efeitos sensitivos mais leves (podendo estes estar presentes ou não), além da presença de distúrbios esfinterianos e disfunções autonômicas, destacando-se principalmente bexiga neurogênica.⁷ A PET também foi encontrada em alguns poucos casos de infecção por HTLV-2, que se mostraram clinicamente similares aos de HTLV-1.¹⁷

Iniciando-se geralmente na vida adulta (entre 30 e 40 anos), as manifestações clínicas da mielopatia ocorrem após um período de incubação de vários anos, apresentando uma evolução tipicamente gradual. A principal manifestação é a paresia espástica – típica da síndrome do neurônio motor superior – em uma das pernas, mais evidente na parte proximal, tornando-se bilateral em meses ou anos. Com a evolução, a mobilidade do paciente muitas vezes passa a ficar restrita ao uso de cadeira de rodas.⁷

Disfunção autonômica pode estar presente, incluindo principalmente disfunções vesicais, impotência e constipação. Distúrbio esfinteriano também é um achado muito característico da afecção.

Sintomas sensitivos incluem dormência, disestesias e dores lombares (irradiando para a perna), além de ataxia, hipoestesia e redução das sensações vibratórias e proprioceptivas difusamente abaixo do nível torácico, todos com meses ou anos após o início. Mais raramente – em torno de 25% dos casos –, ocorrem disfunções sensitivas mistas em um nível sensitivo específico.

Sinal de Babinski e hiperreflexia (principalmente nos membros inferiores) são achados comumente encontrados. Raramente se observa atrofia muscular neurogênica ou polimiosite.

É importante destacar que os membros superiores (com exceção de hiperreflexia) e as funções cerebrais e do tronco encefálico são normalmente poupados na mielopatia por HTLV, visto que a afecção ocorre preferencialmente nos níveis mais baixos da medula torácica.¹⁷

Outras complicações neurológicas incluem polimiosite, polineuropatias (predominantemente fibras finas sensitivas), distúrbios cognitivos e esclerose lateral amiotrófica. Ainda hoje, infelizmente, não há estudos de boa qualidade de evidência epidemiológica que possam validar a associação de tais complicações com a infecção pelo HTLV.⁷

A leucemia linfocítica aguda de células T do adulto (LLAT) também é uma afecção característica das infecções por HTLV, ocorrendo em um de cada vinte portadores, com um período de incubação de 30 a 50 anos. A LLAT caracteriza-se como uma neoplasia usualmente monoclonal de células T CD4+ auxiliares (helper). Achados característicos incluem hepatoesplenomegalia, adenopatia, leucocitose, hipercalcemia e lesões cutâneas similares à síndrome de Sézary (outro tipo de leucemia). A doença apresenta péssimo prognóstico, mostrando-se muitas vezes resistente à quimioterapia e apresentando um curso fatal dentro de um ano, independentemente do tratamento.¹⁴

Outras complicações da infecção por HTLV incluem uveíte, dermatite infecciosa, tuberculose, artropatias, tireoidite, hanseníase, pneumopatias, síndrome de Sjögren e várias outras doenças inflamatórias. Imunossupressão também é característica do quadro, fator que aumenta a predisposição a diversas infecções e parasitoses, incluindo principalmente strongiloidíase e escabiose.¹³ De forma bem interessante, diversos estudos vêm demonstrando coinfeção de HTLV e HIV e o aumento da progressão do vírus HIV.¹⁵

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da paraparesia espástica tropical deve ser feito a partir da identificação das manifestações clínicas típicas da doença por anamnese e exame físico, com posterior confirmação com estudos complementares que permitam identificar o vírus. Também é importante a realização de exames de soro e de líquido e de imagem para esclarecer por fim a hipótese diagnóstica.

O exame do líquido cefalorraquidiano pode estar normal, mas normalmente revela leve pleocitose linfocitária, elevação de prote-

ínas e bandas oligoclonais e imunoglobulinas, incluindo anticorpos contra HTLV.

Exame de ressonância magnética (RNM) do cérebro muitas vezes indica lesões inespecíficas de substância branca periventricular e subcortical. De maneira bem interessante, é possível se encontrar tais alterações em pacientes infectados pelo HTLV independentemente da presença da MAH/PET.¹⁷ A RNM da medula pode demonstrar hiperintensidade na janela de T2, com aumento da intensidade com uso de contraste.

Para a identificação da infecção, podemos fazer o uso de testes sorológicos e moleculares. O diagnóstico sorológico inclui testes de triagem e de confirmação. O Guia de Manejo Clínico do Paciente de HTLV,¹⁴ produzido pelo Ministério da Saúde com o objetivo de informar os diferentes profissionais de saúde sobre os aspectos da infecção pelo vírus, traz um algoritmo que divide o diagnóstico em três etapas:

- Etapa I – triagem sorológica
- Etapa II – confirmação sorológica por Western Blot para HTLV-I/II
- Etapa III – confirmação da infecção pelo HTLV-I/II, por meio da realização do PCR

Os testes de triagem para diagnóstico sorológico incluem ensaios imunoenzimáticos (principalmente o ELISA) e reações de aglutinação, que procuram identificar anticorpos antivirais específicos para o HTLV no sangue do paciente. Testes de confirmação abrangem o Western Blot (mais utilizado) e o Imunoblot, usados após a identificação na triagem para confirmar a infecção e discriminar os tipos de HTLV.

O diagnóstico molecular é feito pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) do RNA viral, tendo utilidade na discriminação, no diagnóstico precoce, na quantificação da carga viral (importante para prognóstico) e na resolução de resultados indeterminados do Western Blot.

O diagnóstico da paraparesia espática tropical, mielopatia associada ao HTLV,¹⁴ pode ser um grande desafio para o profissional de saúde, devendo esta ser diferenciada de diversas outras patologias, incluindo:

- Forma espinhal progressiva crônica da esclerose múltipla
- Doenças esporádicas do neurônio motor
- Degeneração subaguda combinada
- Mielopatia causada por HIV
- Tumores medulares
- Mielopatias traumáticas ou compressivas
- Neurosífilis
- Colagenoses
- Doenças neurológicas hereditárias

MANEJO CLÍNICO

A partir do diagnóstico de HTLV, o primeiro passo a ser seguido é o aconselhamento do paciente em relação à diferença das consequências da infecção por HIV e HTLV. Esse é ponto muito importante, uma vez que o diagnóstico pode ter sérias repercussões sobre a vida do paciente.¹⁴

É de grande importância na avaliação inicial a realização de anamnese, exame físico geral e neurológico sumário, além de exames complementares como hemograma, dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) e cálcio, radiografia de tórax, parasitológico de fezes.¹⁴

Estando o resultado dos exames normais, os pacientes devem ser acompanhados a cada 6 ou 12 meses, sendo indicado repetir a radiografia de tórax a cada 2 anos. Caso se encontrem sinais e sintomas sugestivos de doença, é necessário que se realize o encaminhamento para centros especializados para acompanhamento multidisciplinar.

Testes sorológicos de parceiros e de filhos de mulheres infectadas e aconselhamento do paciente para evitar transmissão também são peças muito importantes do manejo do paciente.¹⁴

Nenhum tratamento específico para a infecção foi aprovado. De forma semelhante, não há consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico comprovadamente eficaz para a mielopatia por HTLV.

A maior parte da terapêutica da MAH/PET se volta para o tratamento sintomático: fisioterapia (para melhoria das características motoras, do controle esfíncteriano e do equilíbrio), terapia ocupacional, tratamento da espasticidade (baclofeno, tizanidina, diazepam, toxina botulínica), terapêutica da bexiga neurogênica (cateterismo, oxibutinina, imipramina) e profilaxia das infecções urinárias (nitrofurantoína e norfloxacina), da constipação intestinal (dieta e óleo mineral) e dor neuropática (amitriptilina, nortriptilina e imipramina).¹⁴

Estudos não controlados demonstraram benefícios da terapia com corticoesteroides, IgIV, plasmaférese, azatioprina, zidovudina, esteroides, vitamina C (altas doses) e danazol.² Estudos duplo-cego controlados envolveram o uso de IFN-alfa e de antirretrovirais na terapêutica. Os resultados trouxeram melhora do quadro de paraparesia com o uso do interferon. Os antirretrovirais, por outro lado, não mostraram benefício clínico significativo.⁷

BIBLIOGRAFIA

1. ARAÚJO, A. Q. C. et al. HTLV-1 and neurological conditions: when to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-1 infection? *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 67, n. 1, p. 132-138, 2009.
2. BAKSHI, R. Treatments for HTLV-I Myelopathy. *Medscape*, 11 maio 2000.
3. BAKSHI, R. What Tests Are Diagnostic of Tropical Spastic Paraparesis? *Medscape*, 5 jul. 2000.

4. CARNEIRO-PROIETTI, Anna B. F. et al. HTLV in Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica.*, v. 19, p. 44-53, 2006.
5. CASTRO, L. H. M. et al. HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 501-502, 1989.
6. COCK, L. B. et al. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*, v. 435, p. 131-140, 2013.
7. COOPER, S. A.; VAN DER LOEFF, M. S.; TAYLOR, G. P. *The neurology of HTLV-1 infection. Pract Neurol.*, v. 9, p. 16-26, 2009.
8. CULCEA, E. et al. Tropical Myeloneuropathies. *Medscape*, 02 ago. 2013.
9. CASTRO-COSTA, C. M. et al. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 63 n. 2, p. 548-551, 2005.
10. COSTA, C. M. C.; CARTON, H.; SANTOS, Terezinha J. T. HTLV-I negative tropical spastic paraparesis: a scientific challenge. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 59, n. 2, p. 289-294, 2001.
11. EDLICH, R. F.; ARNETTE, J. A.; WILLIAMS, F. M. Global epidemic of human t-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *The Journal Of Emergency Medicine*, v. 18, n. 1, p. 109-119, 2000.
12. GESSAIN, A.; MAHIEUX, R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: Clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Revue neurologique*, v. 168, p. 257-269, 2012.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. *Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV*. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Manuais, n. 58).

14. MURRAY, P. R. et al. *Microbiologia Médica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
15. POWDERLY, W. G. Significance of HIV/HTLV Coinfection? *Medscape*, 04 set. 2002.
16. ROWLAND, L. P.; PEDLEY, T. A. *Merritt: Tratado de Neurologia*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
17. ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A. *Adams and Victor's: Principles of neurology*. 9. ed. Nova York: Mcgraw-hill Medical, 2009.

OUTRAS MIELOPATIAS INFECCIOSAS

Davi Farias de Araújo
Ítalo Sérgio Cavalcante Oliveira
Florian Patrick Thomas
Beatriz Soares Brito
Francisco de Assis Aquino Gondim

MIELOPATIA VACUOLAR ASSOCIADA AO HIV

A mielopatia vacuolar é o tipo mais comum de mielopatia crônica associada à infecção pelo HIV. Tipicamente, ela ocorre durante os estágios finais da infecção, quando a contagem de linfócitos CD4+ está muito baixa, aparecendo muitas vezes em conjunto com o complexo de demência da SIDA, neuropatias periféricas e infecções oportunistas ou neoplasias do sistema nervoso central ou periférico (por exemplo, leucoencefalopatia multifocal progressiva, infecções por citomegalovírus, linfoma).

Fisiopatologia

Várias teorias têm sido propostas para explicar o desenvolvimento da mielopatia da infecção pelo HIV-1. Uma importante hipótese relaciona a gênese da afecção à infiltração de células mononucleares infectadas pelo HIV que secretam fatores neurotóxicos, incluindo citocinas, possivelmente em conjunto com fatores neuro-

tóxicos astrocitários. Embora a infecção direta pelo HIV de astrócitos e neurônios tenha sido relatada em regiões do cérebro como também no gânglio da raiz dorsal, essa não parece um fator central na patogênese da mielopatia vacuolar.

Epidemiologia e Prognóstico

Antes da introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a mielopatia vacuolar era observada em 5-20% de pacientes adultos infectados pelo HIV em estudos clínicos e em 25-55% em autópsias, tendo a prevalência caído para menos de 10% após a introdução da terapia com HAART.

Em geral, pacientes com mielopatia vacuolar têm sobrevivida de 6 meses do início do desenvolvimento dos sintomas, visto que esta se desenvolve em pacientes com níveis muito baixos de CD4.

Apresentação Clínica

A mielopatia vacuolar tipicamente apresenta progressão lenta caracterizada por fraqueza indolor nos membros inferiores, rigidez, perda sensitiva, desequilíbrio e disfunção esfinteriana. Cursos remittente-recorrentes também têm sido descritos.²

Classicamente, lombalgia não é uma característica proeminente. A função dos membros superiores geralmente é preservada, exceto em casos avançados.

A mielopatia é frequentemente associada com o complexo de demência da SIDA e um quadro de neuropatia periférica. Nesses casos, os pacientes costumam apresentar declínio cognitivo além de dor e hipoestesia distal dos membros.

Exame Físico

São possíveis achados no exame neurológico: paraparesia espástica lentamente progressiva, hiperreflexia e sinal de Babinski, ataxia sensitiva, incontinência e envolvimento de membros superio-

res (raramente). Nível sensitivo discreto comumente não está presente. Se presente, sugere outra causa de mielopatia.

Diagnóstico

Testes neurofisiológicos podem confirmar uma hipótese clínica de mielopatia vacuolar. O exame de potenciais evocados somato-sensitivos (PESS) pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico de mielopatia associada à SIDA, particularmente quando a mielopatia é coexistente com neuropatia periférica.⁴³

Outros estudos são utilizados para identificar ou descartar possíveis causas diferentes de mielopatia. A análise do LCR pode excluir infecção por citomegalovírus, vírus varicela-zoster, vírus herpes simples ou HTLV-1/2. Resultados do líquido são geralmente normais em casos de mielopatia vacuolar associada ao HIV-1.

Exames de sangue são importantes para determinar níveis de ácido fólico e de vitamina B12. Nos casos em que os pacientes apresentam níveis limítrofes de B12, os níveis de homocisteína e ácido metilmalônico são os melhores indicadores de uma deficiência da vitamina. Deve-se salientar que a concentração de vitamina B12 está geralmente normal na mielopatia vacuolar.

Teste de Schilling, estudos hematológicos, e contagem de linfócitos T CD4+ também podem ser indicados.

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial da mielopatia vacuolar por HIV inclui: neurosífilis; infecção pelo herpes vírus simples; infecção por citomegalovírus; espondiloartropatia cervical; condições associadas ao HIV-1 com invasão do canal vertebral (por exemplo, sarcoma de Kaposi, linfoma, toxoplasmose); infecção por *Mycobacterium tuberculosis*; mielopatia compressiva (por exemplo, por tumor, abscesso, hérnia de disco, malformação arteriovenosa); mielopatia associada ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), paraparesia espástica tropical (pode coexistir com a infecção pelo

HIV); e abscesso epidural espinal em usuários de drogas injetáveis e HIV positivos.

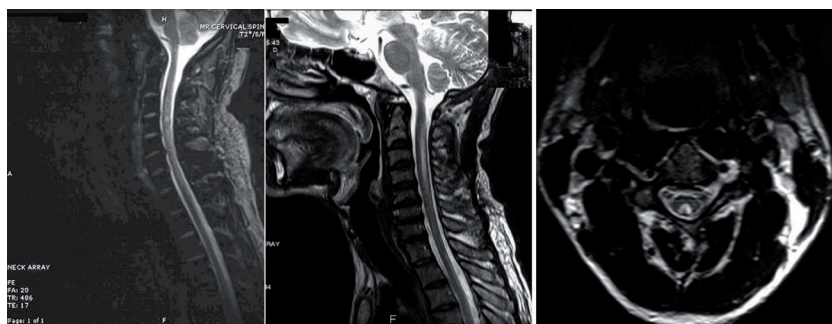
Achados na Ressonância Magnética

Exames de ressonância magnética (assim como os de tomografia computadorizada) frequentemente não contribuem para o diagnóstico, mas podem revelar condições coexistentes insuspeitas como infecções extra ou intramedulares, neoplasias ou espondiloartrópata cervical.

A atrofia da medula espinal é o achado anormal mais comum envolvendo a medula torácica, podendo apresentar ou não envolvimento da medula cervical de forma associada. Imagens de ressonância magnética em T2 mostram frequentemente áreas simétricas hiperintensas presentes em vários segmentos contíguos (Figura 1); tais achados podem resultar de vacuolização extensa.^{8,38,39}

As lesões medulares podem ser confinadas às colunas posteriores, especialmente ao trato grácil, podendo ser também mais difusa.

Figura 1 - RMN de coluna cervical demonstrando extensa lesão hiperintensa em T2 (múltiplos segmentos), associada com intumescimento medular em paciente com mielopatia por HIV. A e B representam cortes sagitais, sendo B na linha média e C corte axial no meio da lesão

**A****B****C**

Fonte: Elaborada pelos autores.

Achados Histopatológicos

Achados histopatológicos podem incluir vacuolização multifocal assimétrica e palidez da mielina, envolvendo particularmente os tratos dorsal e lateral nos segmentos cervicais e torácicos, aspectos muitas vezes acompanhados por astrogliose.

Células da microglia e macrófagos infectados pelo HIV, ativados e carregados de lipídios expressando a interleucina-1 e/ou fator de necrose tumoral-alfa podem ser visualizados.^{16,44} Na microscopia eletrônica, vacúolos intramielínicos ou periaxoniais e, raramente, axônios rompidos podem ser encontrados.

Os achados se assemelham à degeneração combinada subaguda da deficiência de vitamina B-12.

Tratamento e Manuseio

A atenção à saúde de pacientes com mielopatia vacuolar associada ao HIV é primariamente de suporte. Embora nenhum tratamento específico esteja atualmente aprovado para essa síndrome, o controle viral sob medida para a história médica e viral do paciente é importante, tendo assim mostrado alguns relatos de casos, que indicaram melhora clínica e radiológica com terapia retroviral altamente ativa (HAART).^{4,11,13,18}

Um estudo piloto mostrou melhora nos pacientes tratados com L-metionina.¹⁰ No entanto, outro estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com o N de 56 pacientes não identificou nenhum benefício com o uso da droga.¹³

É de grande importância encaminhar o paciente para um especialista em doenças infecciosas para a realização de um acompanhamento adequado.

NEUROCISTICERCOSE ESPINHAL

A neurocisticercose, forma mais comum de infecção parasitária do sistema nervoso central, ocorre quando larvas (cisticercos) da

Taenia solium parasitam o cérebro ou a medula espinhal, localizando-se raramente nesta última.³⁵

Epidemiologia

Atingindo hoje cerca de 4% da população mundial, a parasitose pode ser encontrada de forma endêmica em vários países da Ásia, da África e da América Latina, como grave problema de saúde pública. O que se observa é que o parasita raramente se localiza dentro do canal vertebral, com incidência variando de 1,5 a 3% das cisticercoses do SNC.¹ No total foram relatados menos de 200 casos na literatura, acometendo na maioria das vezes pessoas de 20 a 45 anos.³⁵ Entretanto, estima-se que a prevalência da afecção espinhal seja subestimada devido à não realização de busca ativa durante as autópsias.

A raridade da afecção medular tem dificultado muito seu estudo, o que contribui para o pouco conhecimento quanto à patogenia e aos aspectos clínicos e para a falta de consenso em relação ao diagnóstico e ao tratamento de escolha.⁶

Patogenia e Fisiopatologia

Ainda não está claro o porquê de ser tão raro se encontrar o cisticerco dentro do canal vertebral. O que se tem pensado é que um refluxo na junção craniovertebral seja responsável por propelir os parasitas de volta para o espaço intracraniano.¹ O cisticerco pode ser encontrado principalmente no espaço subaracnoide, no parênquima medular ou na região extradural (muito raro), ocorrendo de forma decrescente nestas respectivas localizações. Algumas hipóteses foram formuladas para tentar explicar como as larvas poderiam se encontrar em tais locais.³⁶ Para adentrar no espaço aracnoide, as larvas certamente foram levadas para baixo a partir dos ventrículos. Já para alcançarem o parênquima medular, elas podem ter sido levadas pela própria irrigação sanguínea, sendo mais comumente encontrados nos segmentos torácicos da medula. É importante salientar que, mesmo ocorrendo na maioria das vezes de forma isolada na medula, o diag-

nóstico de cisticercose medular ocorre muitas vezes associado a lesões intracranianas.²¹ Os déficits neurológicos ocorrem pelo efeito de massa da larva e pelo edema, o que leva à compressão dos vasos sanguíneos (com isquemia) e da medula, e à destruição tissular acarretada pela reação inflamatória produzida pela degeneração do parasita.²¹

Apresentação Clínica

A apresentação clínica depende de fatores como presença de inflamação e localização e tamanho da larva. Os sinais e sintomas podem ser característicos de mielopatia, de radiculopatia ou de síndrome da cauda equina.¹ Os achados mais comuns incluem quadri ou paraparesia, espasticidade, distúrbios esfínterianos, bexiga neurogênica, incontinência intestinal, disfunção sexual, dor e variados sintomas sensitivos.²¹ Em comparação às outras lesões, as intramedulares apresentam pior prognóstico, normalmente apresentando sintomatologia mais aguda.

Diagnóstico

O diagnóstico da cisticercose medular é, sem dúvida, um desafio, visto que a doença pode ser confundida com várias outras que acometem a medula. Os achados clínicos, muitas vezes, não contribuem para o diagnóstico etiológico. A suspeita deve ser levantada baseando-se nos dados epidemiológicos. O exame de imagem de escolha é a ressonância magnética (RNM). O principal achado é a visualização da parede do cisto, isointensa ao LCR em T1 e hiperintensa ao parênquima em T2.¹ O exame permite também a visualização do escólex em 40% dos casos, estrutura patognomônica da doença.⁶ A tomografia computadorizada (TC), por sua vez, pode ser útil para a avaliação de possíveis calcificações que possam estar presentes em cistos degenerados. O exame com ensaios imunoenzimáticos (ELISA) do líquido (LCR) apresentam, segundo estudos, alta sensibilidade e alta especificidade.⁶ O estudo do LCR, sem muito valor diagnóstico, pode demonstrar altos níveis de proteína, eosinofilia e pleocitose linfocítica moderada.³⁵

Tratamento e Manuseio

O tratamento conservador para a neurocisticercose medular envolve o uso de albendazol ou praziquantel, sendo necessária a associação com corticoides para reduzir a inflamação causada pela degeneração do cisticercos promovida pelos medicamentos e para aumentar a concentração sérica destes. Relatos da literatura destacam que, em casos mais leves, esse tipo de tratamento se mostra superior à cirurgia, principalmente para larvas intramedulares.⁶ Esteroides podem ser aplicados também como monoterapia em casos de doença localizada com sintomas pela reação inflamatória. O tratamento cirúrgico deve ser realizado em casos com sintomatologia mais grave ou que a terapia medicamentosa falhou. Tratamento adjuvante pré-operatório com albendazol é muitas vezes indicado.³⁵

NEUROSSÍFILIS ESPINHAL

Histórico e Definição da Neurosífilis

A neurosífilis é uma doença infecciosa crônica causada pela bactéria chamada *Treponema pallidum*, bactéria do grupo das espiroquetas, capaz de causar lesão do SNC por meio do acometimento vascular e parenquimatoso do cérebro e da medula espinhal.³

Já conhecida há vários séculos, a sífilis apresenta hoje uma distribuição mundial. Depois de um aumento da sua incidência desde os anos 70, devido principalmente a diferentes comportamentos sexuais adquiridos pela sociedade em geral, a doença tornou-se mais controlada com a descoberta da penicilina como forma de tratamento em 1943.

Modos de Transmissão e Evolução da Neurosífilis

A sífilis pode ser contraída por meio do contato sexual com abrasões, via de transmissão mais comum. Além disso, pode ser transmitida por via transplacentária, por transfusão sanguínea ou por punção com instrumentos infectados.³ O seu contágio resulta, normalmente, em uma lesão inicial ulcerosa conhecida como cancro.

Caracteriza-se por ser transmissível durante sua fase precoce, quando nas fases primária e secundária, levando a uma possibilidade de transmissão de cerca de 30%.³

De acordo com a sua evolução, a sífilis pode ser dividida em fases sintomáticas e assintomáticas. Há 3 fases sintomáticas (primária, secundária e terciária), e duas assintomáticas (latente/precoce – até um ano – e tardia – após um ano).

Quanto à manifestação da doença, normalmente ela segue uma sequência. Primeiramente, há o surgimento da sífilis primária, gerando em 50% dos casos uma lesão de pele ou das mucosas, seguida pela secundária, que precedem um período de latência.

Quando atinge o sistema nervoso central, a doença apresenta um desenvolvimento dividido em duas fases. Na fase inicial da doença, o mecanismo patológico ocorre devido à invasão de células decorrentes do processo inflamatório dos vasos, resultando em trombose, enquanto na fase tardia, depois da infecção primária, o acometimento é levado ao parênquima, resultando na gliose e no prejuízo neuronal.³

Classificação da Neurosífilis

A classificação de neurosífilis é complicada por diversos fatores, como o estudo do tecido e o envolvimento de regiões anatômicas. Além disso, a doença tem muitos sinais e sintomas comuns de outras doenças do SNC, dificultando o diagnóstico etiológico.³

Geralmente, podemos classificá-la em assintomática, meníngea, parenquimatosa e gomatososa. De forma geral, o acometimento da doença se divide nas áreas cerebral e espinhal. Iremos dar ênfase ao acometimento medular, particularmente na *tabes dorsalis*.

Tabes Dorsalis

DEFINIÇÃO

Apesar de existirem outras formas de acometimento medular, a que chama mais atenção, de fato, é a *tabes dorsalis*. É, atualmente,

uma raridade, sendo mais frequentemente diagnosticada em homens que em mulheres.

A doença caracteriza-se por ser um tipo de afecção parenquimatosa da medula que pode ser resultado, de forma geral, de uma sífilis não tratada após 20 ou 25 anos da infecção inicial.³ É causada pelo acometimento das colunas posteriores e desmielinização, ou das raízes posteriores, por meio de um processo inflamatório com fibrose. A lesão causada pela doença tipicamente causa paresia. A *tabes dorsalis* envolve, de forma geral, a região lombossacral e torácica da medula espinhal.¹⁴

QUADRO CLÍNICO

Quanto ao quadro clínico, as manifestações se resumem em parestesias, disestesias, perda progressiva das sensibilidades propioceptiva e vibratória, perda permanente da sensibilidade dolorosa e hiporreflexia, sobretudo nos membros inferiores. Um sintoma precoce é a dor lancinante, que classicamente ocorre de forma repentina, espalhando-se rapidamente e, logo depois, desaparecendo. Há hipóteses de que essa dor resultasse do tratamento com metais pesados, comum da terapêutica em épocas passadas.³ As crises dolorosas se desenvolvem após o estresse, tendo como exemplo as crises viscerais.²³ Além dessas manifestações, podem surgir as chamadas juntas de Charcot, as quais resultam da perda da sensibilidade das articulações, com deformação gradual; e as úlceras tróficas (mal perfurante), que se desenvolvem ao longo da evolução da doença.²³

A *tabes dorsalis* apresenta três fases: a pré-ataxia, a ataxia e a paralisia.²³ Essa sequência ocorre devido à perda de informações sensitivas necessárias para o controle motor. Destaca-se marcha com base bem alargada (atáxica), progressiva.

Pode ocorrer, ainda, um quadro de pupilas de Argyll-Robertson, ou seja, de pupilas mióticas que preservam a capacidade de contrair no reflexo de acomodação, mas que perderam a capacidade reativa com estímulo luminoso direto. Juntamente a esse quadro, pode haver a disfunção esfíncteriana.³ É importante citar também o

quadro de incontinência urinária, sendo consequência da lesão das vias descendentes.

Caso a lesão se expanda a ponto de atingir as porções anteriores da medula, é possível se observar enfraquecimento e atrofia dos músculos.¹⁴

Em geral os estudos de condução nervosa motora são normais (pode haver comprometimento nas fases mais tardias), mas os reflexos H estão ausentes, e os potenciais evocados somato-sensitivos dos nervos tibiais estão comprometidos, indicando envolvimento dos gânglios da raiz dorsal e colunas dorsais. O diagnóstico, entretanto, é dificultado devido ao fato de a doença muitas vezes mimetizar várias outras doenças neurológicas (grande imitador).¹⁴

Tratamento

O tratamento com penicilina muitas vezes não é capaz de reverter os sintomas. Tratamento sintomático para dor, neuropatia, é importante. Também é importante a fisioterapia e a reabilitação para controle do quadro clínico de fraqueza e atrofia muscular.

NEUROESQUISTOSSOMOSE (NE) ESPINHAL

A NE é definida como o envolvimento do SNC por esquistossomos, platelmintos da classe *Trematoda* causadores da esquistossomose. As três espécies principais de esquistossomos *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* e *Schistosoma japonicum* podem afetar o SNC. As infecções por *S. japonicum* resultam em lesões cerebrais, enquanto as infecções por *S. mansoni* e *S. haematobium* produzem danos mielorradiculares, caracterizando a Mielorradiculopatia Esquistossomótica (MRE).¹⁹

A MRE é a forma ectópica mais grave e incapacitante da infecção pelo *S. mansoni*.²⁴ Com o objetivo de evitar lesões graves e irreversíveis, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais. Dessa forma, o conhecimento básico das características da MRE pelos profissionais de saúde é bastante relevante.

Epidemiologia

Em relação à MRE, a primeira revisão a respeito do tema foi feita por Faust¹⁷ relatando que 8 dos 82 casos de esquistossomose analisados apresentavam sinais de lesão da medula espinhal, sendo 3 desses pacientes infectados pelo *Schistosoma mansoni*. Posteriormente, uma série de publicações associou a MRE com a infecção pelo *S. mansoni*. Scrimgeour e Gajdusek,⁴⁰ por exemplo, afirmaram que casos de paraplegia podem ser justificados pela esquistossomose em áreas endêmicas para a doença.

Apesar de a MRE ser rara, alguns autores acreditam que sua prevalência real é desconhecida e que essa entidade é subdiagnosticada,^{7,15,20,22,41} assim como a sua morbidade.^{20,22,26,30,37} *S. mansoni* é responsável pela maioria dos casos de MRE.¹⁹

A MRE atinge indivíduos de todas as idades, sendo relatados pacientes entre 1 e 68 anos.⁴¹ Os homens são os mais acometidos, sendo sua prevalência aproximadamente 80% dos casos, o que pode ser explicado por sua maior exposição ocupacional.^{20,37,27}

Patogênese

A patogenia da Mielorradiculopatia Esquistossomótica ainda não é totalmente conhecida, mas admite-se que a reação inflamatória do hospedeiro à deposição de ovos do parasita constitui o determinante principal das lesões do sistema nervoso central.^{33,34,41}

Diferentemente da forma encefálica, a neuroesquistossomose medular mansônica é mais sintomática. A quantidade de ovos na região afetada, a intensidade da inflamação e a localização na medula espinhal vão determinar a gravidade dos sintomas,⁷ que pode variar de assintomática ou resultar até em granulomas ou massas expansivas no SNC.

Os pacientes com esquistossomose hepatoesplênica têm maiores chances de ter os ovos do *S. mansoni* depositados no cérebro e meninges. A migração para o cérebro ocorre através de *shunts* arteriovenosos pulmonares e portopulmonares. Ao contrário, a mie-

lorradiculopatia ocorre predominantemente nas formas aguda e intestinal crônica.^{9,30}

Os óvulos e vermes adultos podem deslocar-se através do fluxo venoso vertebral epidural de Batson que interliga a veia cava e o sistema nervoso portal às veias da medula espinhal.⁷ Assim, os ovos atingem o SNC através de 2 mecanismos: oviposição local ou embolização.³² Esse mecanismo de migração pode explicar a alta incidência de pacientes afetados pela inflamação na região lombossacral.

Os ovos pequenos do *S. japonicum* atingem ao cérebro, mas os ovos do *S. mansoni* e do *S. haematobium*, são maiores e possuem uma espícula lateral, tem sua progressão pelos vasos sanguíneos dificultada e ficam retidos na medula espinhal inferior. Uma vez depositados no tecido nervoso, o embrião maduro excreta substâncias antigênicas e imunogênicas causando a reação granulomatosa periovarial.

Alguns achados patológicos na neuroesquistossomose são umas massas intramedulares granulomatosas na medula espinhal, granulomas exsudativos necróticos, envolvimento radicular com alterações granulomatosas em torno do cone medular e da cauda equina e hemorragias ou deposição assintomática de ovos na medula espinhal.^{32,40}

Manifestações Clínicas

A manifestação dos sintomas da MRE pode aparecer em indivíduos que não têm uma história clínica prévia ou diagnóstico de esquistossomose, ou pode surgir muitos anos após as manifestações intestinais da doença.²⁴

A tríade dos sintomas no estágio inicial da infecção consiste em lombalgia, sensibilidade alterada nos membros inferiores (MMII) e disfunção urinária.⁷ A fraqueza dos MMII e a impotência sexual nos homens são manifestações posteriores.²⁹ Após 15 dias, o quadro clínico neurológico completo instala-se. Em alguns casos, entretanto, a doença pode desenvolver-se mais lentamente e ocorrer ao longo de meses ou anos.⁴¹

Através do exame neurológico e dos sinais observados, podemos sugerir o provável local lesionado. Quando o cone medular

e a cauda equina são afetados, verificam-se paraplegia com flacidez muscular, arreflexia e perda da sensibilidade ao toque, ao calor e à dor. Por outro lado, quando a porção superior da medula é a região afetada, a espasticidade, a alteração da sensibilidade superficial e a incontinência urinária são características marcantes. Assim, a paraparesia bilateral e a eliminação dos reflexos profundos são as alterações mais frequentes no exame neurológico.^{24,41}

Testes Laboratoriais

Líquido Cefalorraquidiano. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com MRE tem como principais achados os níveis de glicose normais juntamente com aumento moderado de proteína, presença de eosinófilos, pleocitose com predomínio de linfócitos e aumento dos níveis de gamaglobulina.^{7,24} Esse teste é importante porque identifica condições clínicas semelhantes à neuroesquistossomose mansônica medular como sífilis, leucemias, linfomas, entre outras.⁷

Através de testes como ELISA, ensaio de imunofluorescência indireta ou hemaglutinação, verifica-se a presença de anticorpos contra o parasita no LCR em cerca de 80% dos pacientes com MRE.²⁴

Técnicas de imagem. A mielografia e a mielotomografia computadorizada revelaram alterações em 63% dos pacientes com MRE. Entre essas alterações destacam-se aumento do diâmetro da medula, espessamento do canal medular e espessamento das raízes do nervo da cauda equina. Alguns pacientes com a doença em seu estado mais crônico podem apresentar atrofia da medula espinhal.⁴¹ A ressonância magnética (RM) é uma técnica bem sensível para o diagnóstico de MRE, revelando alterações da medula espinhal em quase todos os pacientes que apresentam a doença, mesmo aqueles que não tiveram anormalidades detectadas através da mielografia e mielotomografia. Apesar da alta sensibilidade, a RM apresenta baixa especificidade para a doença. As principais alterações observadas são o alargamento da medula espinhal em imagens ponderadas em T1 e hiperintensidade do sinal em T2, o que evidencia presença de edema.²⁴

Análises histológicas e imunológicas. A presença de ovos nas fezes ou urina e/ou em amostras de tecidos pode comprovar a exposição ao *Schistosoma mansoni*. Em outros casos, técnicas imunológicas que detectam a presença de anticorpos anti-*Schistosoma* também podem evidenciar a infecção.²⁴

Tratamento

O tratamento dos pacientes com MRE consiste no uso de esquistossomicidas, corticosteroides e/ou cirurgia. Pesquisas indicam que a combinação entre esquistossomicidas e corticosteroides melhora a resposta terapêutica.^{7,25,26,29,42}

Os esquistossomicidas, como o praziquantel, destroem os vermes adultos, interrompendo a produção de ovos e reduzindo a inflamação do SNC.⁴¹

Os corticosteroides, por sua vez, diminuem a inflamação granulomatosa e o edema nas áreas em torno dos ovos, diminuindo a compressão e a destruição do tecido nervoso.⁴¹ Apesar de ter benefício rápido comprovado, a descontinuidade do uso antes dos 6 meses pode resultar em recorrências das manifestações neurológicas.

O procedimento cirúrgico deve ser restrito aos pacientes com paraplegia aguda e obstrução do fluxo do LCR,⁴¹ e aos que não respondem ao tratamento convencional.⁵

O tratamento deve ser multidisciplinar, envolvendo profissionais de diversas áreas como enfermeiros, fisioterapeutas, neurologistas e psicólogos. A importância do tratamento realizado corretamente está representada na estatística de que 95% dos pacientes com MRE que não se tratam, ou não têm melhora clínica ou morrem.⁴¹

BIBLIOGRAFIA

1. ALSINA, G. A. et al. Spinal neurocysticercosis. *Neurosurg focus*, v. 12, n. 6, 15 jun. 2002.

2. ANNEKEN, K. et al. Recurrent vacuolar myelopathy in HIV infection. *J Infect.*, v. 52, n. 6, p.181-183, jun. 2006.
3. BARROS, A. M. et al. Neurosífilis: Revisão Clínica e Laboratorial. *ArquiMed.*, v. 19, n. 3, p. 121-129, 2005.
4. BIZAARE, M.; DAWOOD, H.; MOODLEY, A. Vacuolar myelopathy: a case report of functional, clinical, and radiological improvement after highly active antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis.*, v. 12, n. 4, p. 442-444, jul. 2008.
5. BRAGA, B. P.; COSTA JUNIOR, L. B; LAMBERTUCCI, R. Magnetic resonance imaging of cerebellar schistosomiasis mansoni. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 36, n. 5, p. 635-636, 2003.
6. DELBRUTTO, O. H.; GARCIA, H. H. Intramedullary cysticercosis of the spinal cord: A review of patients evaluated with MRI. *Journal Of The Neurological Sciences*, v. 331, n. 1, p.114-117, 6 jun. 2013.
7. CARVALHO, O. A. M. Mansonic neuroschistosomiasis. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, v. 71, n. 9, set. 2013.
8. CHONG, J. et al. MR findings in AIDS-associated myelopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.*, v. 20, n. 8, p. 1412-1416, set. 1999.
9. COSNETT, J. E.; VAN DELLEN, J. R. Schistosomiasis (bilharzia) of the spinal cord: Case reports and clinical profile. *Quarterly Journal of Medicine*, v. 61, n. 236, p. 1131-1139, 1986.
10. DI ROCCO, A. et al. A pilot study of L-methionine for the treatment of AIDS-associated myelopathy. *Neurology*, v. 51, n. 1, p. 266-268, jul. 1998.
11. DIROCCO, A. HIV-associated myelopathy. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, v. 5, n. 1, p. 457-465, 2003.
12. DI ROCCO, A.; TAGLIATI, M. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy. *Neurology*, v. 54, n. 1, p. 267-268, 11 jan. 2000.

13. DI ROCCO, A. et al. Treatment of AIDS-associated myelopathy with L-methionine: a placebo-controlled study. *Neurology*, v. 63, n. 7, p. 1270-1275, 12 out. 2004.
14. DONOFRIO, P. D.; FRANCIS, W. Tabes dorsalis: electrodiagnostic features, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 51, n. 8, ago. 1988.
15. DRUMMOND, S. C. et al. Morbidity of schistosomiasis mansoni in the state of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 1, p. 37-44, 2006.
16. EILBOTT, D. J. et al. Human immunodeficiency virus type 1 in spinal cords of acquired immunodeficiency syndrome patients with myelopathy: expression and replication in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 86, n. 9, p. 3337-3341, maio 1989.
17. FAUST, E. C. An inquiry into the ectopic lesions in schistosomiasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 28, n. 2, p.175-199, 1948.
18. FERNANDEZ-FERNANDEZ, F. J. Remission of HIV-associated myelopathy after highly active antiretroviral therapy. *J Postgrad Med.*, v. 50, n. 3, p. 195-196, 2004.
19. FERRARI, T. C. A. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 99, n. 1, p. 59-62, 2004.
20. FERRARI, T. C. A. et al. Spinal Cord Schistosomiasis: A report of 2 cases and review emphasizing clinical aspects. *Medicine (Baltimore)*, v. 78, n. 3, p. 176-190, 1999.
21. GUEDES-CORRÊA, J. F. et al. Intramedullary spinal cysticercosis simulating a conus medullaris tumor: case report. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 54, n. 1, p. 149-52, 5 abr. 2006.
22. HARIBHAI, H. C. et al. Spinal cord schistosomiasis: a clinical, laboratory and radiologic study, with a note on therapeutic aspects. *Brain*, v. 114, n. 2, p. 709-726, 1991.

23. KNUDSEN, R. P.; TALAVERA, F. ; THOMAS, Florian P. Neurosyphilis Overview of Syphilis of the CNS. *Medscape*, 23 abr. 2013.
24. LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C. S.; AMARAL, R. S. Guidelines for the diagnosis and treatment schistosomal myeloradiculopathy. *Rev Soc Bras Med Trop.*, Uberaba, v. 40, n. 5, out. 2007.
25. LAMBERTUCCI, J. R.; SOUSA-PEREIRA, S. R.; SILVA, L. C. Myeloradiculopathy in acute schistosomiasis mansoni. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, p. 277-278, 2005.
26. LAMBERTUCCI, J. R. et al. Schistosoma mansoni: assessment of morbidity before and after control. *Acta Trop.*, v. 77, n. 1, p. 101-109, 2000.
27. NOBRE, V. et al. Schistosomal Myeloradiculopathy due to Schistosoma mansoni: Report on 23 Cases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 96, p. 137-141, 2001.
28. PEREGRINO, A. J. P. et al. Diagnosis of schistosomiasis of the spinal cord: contribution of magnetic resonance imaging and electroneuromyography. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 60, n. 3, p. 597-602, 2002a.
29. PEREGRINO, A. J. P. et al. Esquistossomose medular: Análise de 80 casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 60, n. 3, p. 603-608, 2002b.
30. PEREGRINO, A. J. P. et al. Meningomielloradiculite por Schistosoma mansoni: Protocolo de investigação e registro de 21 casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 46, n. 1, p. 49-60, 1988.
31. PETITO C. K. et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.*, v. 312, n. 14, p. 874-879, 4 abr. 1985.

32. PITELLA, J. E.; LANA PEIXOTO, M. A. Brain involvement in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Brain*, v. 104, n. 3, p. 621-632, 1981.
33. PITTELLA, J. E. H. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathology*, v. 7, n. 1, p. 649-662, 1997.
34. PITTELLA, J. E. H. The relation between involvement of the central nervous system in Schistosomiasis mansoni and the clinical forms of the parasitosis. A review. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 94, n. 1, p. 15-21, 1991.
35. QI, B. et al. Spinal intramedullary cysticercosis: a case report and literature review. *Int J Med Sci.*, v. 8, n. 5, p. 420-423, 6 jun. 2011.
36. QUEIROZ, Luciano de Souza et al. Intramedullary Cysticercosis: Case Report, Literature Review and Comments on Pathogenesis. *Journal Of The Neurological Sciences*, Amsterdã, v. 26, n. 1, p. 61-70, 7 fev. 1975.
37. SANTOS, E. C. et al. Perfil clínico e critérios diagnósticos da mielorradiculopatia esquistossomótica. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 59, n. 1, p. 772-777, 2001.
38. SANTOSH, C. G.; BELL, J. E.; BEST, J. J. Spinal tract pathology in AIDS: postmortem MRI correlation with neuropathology. *Neuroradiology*, v. 37, n. 2, p. 134-138, fev. 1995.
39. SARTORETTI-SCHEFER, S.; BLATTLER, T.; WICHMANN, W. Spinal MRI in vacuolar myelopathy, and correlation with histopathological findings. *Neuroradiology*, v. 39, n. 12, p. 865-869, dez. 1997.
40. SCRIMGEOUR, E. M.; GAJDUSEK, D. C. Involvement of the central nervous system in Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infection: a review. *Brain.*, v. 108, p. 1023-1038, 1985.
41. SILVA, L. C. S. et al. Schistosomal myeloradiculopathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. 3, p. 261-272, 2004.

42. SILVA, L. C. S. et al. Treatment of schistosomal myeloradiculopathy with praziquantel and corticosteroids and evaluation by magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 39, n. 11, p. 1618-1624, 2004.
43. TAGLIATI, M. et al. The role of somatosensory evoked potentials in the diagnosis of AIDS-associated myelopathy. *Neurology*, v. 54, n. 7, p. 1477-482, 11 abr. 2000.
44. TYOR, W. R. et al. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology*, v. 43, n. 5, p. 1002-1009, maio 1993.

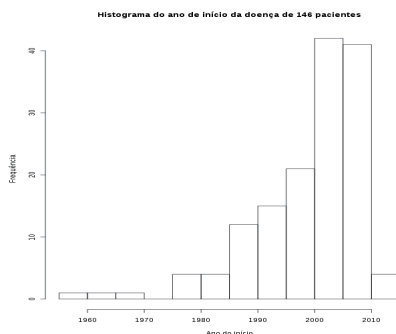
HISTÓRIA NATURAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO ESTADO DO CEARÁ

Carlos Augusto Ciarlini Teixeira

INTRODUÇÃO

Esta série histórica e retrospectiva de 146 pacientes com Esclerose Múltipla analisa casos da doença iniciados desde a década de 1960 até o início do ano 2011.³⁹ Pelo menos 90% dos casos observados tiveram início após o ano de 1990 (Gráfico 1), refletindo a faixa etária dominante dos pacientes no início da doença, o aumento na eficiência diagnóstica com uso da Imagem por Ressonância Magnética (RM) e o advento do tratamento com imunomoduladores disponibilizado pelo Ministério da Saúde.^{1,4,5}

Gráfico 1 - Ano de início da doença



Fonte: Elaborada pelos autores.

Os 146 pacientes observados tiveram seus dados analisados segundo as variáveis: **sexo**; **faixa etária**; **tipo clínico de EM**; e **sintomas dominantes**. Utilizou-se o teste de Fisher para verificar significância estatística de uma diferença entre duas proporções (com um número pequeno de observações), fazendo correlações de acordo com o quadro a seguir:

Quadro 1 - Teste de Fisher

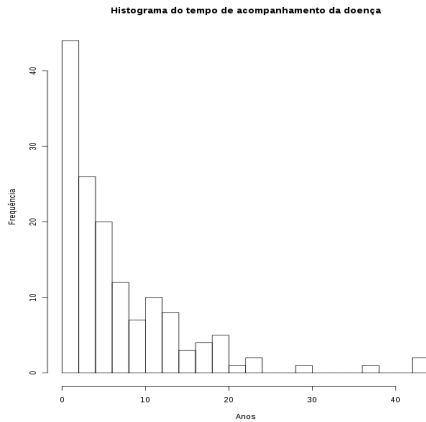
	Sintomas	Sexo	Faixa etária	Tipo clínico
Sintomas		X	X	X
Sexo	X		X	X
Faixa etária	X	X		X
Tipo clínico	X	X	X	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Outros aspectos e variáveis relevantes, demográficos ou relacionados com a história natural desta amostra de casos de EM, são também analisados, a saber:

- idade de início dos sintomas;
- cor da pele ou “etnia”, seguindo padrões do IBGE;²⁰
- nível de escolaridade;
- detalhes clínicos dos casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS): sintomas clínicos iniciais e sua frequência; tempo em anos para conversão de CIS em EM clinicamente definida (geralmente EM – RR);
- relevância, para o diagnóstico, dos exames de imagem por Ressonância Magnética (RM), Potenciais Evocados Visuais (PEV) e variáveis específicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) tais como presença de bandas oligoclonais de IgG ou alteração do índice de produção intratecal de IgG;
- óbitos;

Gráfico 2 - Tempo de observação da doença



Fonte: Elaborada pelos autores.

O Gráfico 2 mostra que mais de 75% dos casos foram acompanhados durante um período de até 15 anos; há grande contingente de pacientes observados por até 5 anos (doença de início recente) e uma minoria de pacientes acompanhados por duas a quatro décadas.

Sexo, cor da pele ou “etnia”, nível de escolaridade

a) Sexo e faixa etária:

Há nítida **predominância do sexo feminino** (80,82% mulheres), tanto no início quanto na última análise da doença, observada em todas as **faixas etárias** (< 30 anos, 30 a 50 anos, > 50 anos)

b) Sexo e tipos clínicos:

Com relação aos tipos clínicos de EM observa-se o mesmo predomínio de mulheres, com exceção das formas clínicas progressivas desde o início (definidas como EM-P); nessas formas a proporção mulher : homem é quase 1:1. (Quadro 2)

Quadro 2 - Percentual de pacientes no início e última análise da doença, distribuídos por tipos clínicos e sexo

<i>Tipos Clínicos</i>	<i>Sexo</i>		<i>Total</i>
	Feminino	Masculino	
CIS	43,15	8,90	52,05
	<i>8,22</i>	<i>2,05</i>	<i>10,27</i>
RR	30,14	6,16	36,30
	<i>52,05</i>	<i>10,27</i>	<i>62,33</i>
P	3,42	2,74	6,16
	<i>4,79</i>	<i>2,74</i>	<i>7,54</i>
SP	4,11	1,38	5,49
	<i>15,75</i>	<i>4,11</i>	<i>19,86</i>
Total	80,82	19,18	100,00
	<i>80,82</i>	<i>19,18</i>	<i>100,00</i>

Fonte: Elaborada pelos autores.

Legenda:

Percentuais da última análise em *itálico e vermelho*

CIS = Síndrome Clínica Isolada.

RR = recorrente – remitente

P = progressiva desde o início.

SP = secundariamente progressiva

Categorias étnico-raciais (Cor da pele e etnia)

Os dados e informações sobre cor da pele e etnia foram classificados pelos critérios do IBGE, sendo composto por cinco categorias: branca, preta, parda, amarela e indígena.

Tabela 1 - Resultados Preliminares do Universo do Censo Demográfico 2010

População residente - Total	8.452.381	100%
População residente - Cor ou raça - Branca	2.704.732	31,99%
População residente - Cor ou raça - Preta	392.733	4,64%
População residente - Cor ou raça - Parda	5.230.214	61,87%
População residente - Cor ou raça - Amarela	105.307	1,24%
População residente - Cor ou raça - Indígena	19.336	0,22%
População residente - Cor ou raça - Sem declaração	59	

Fonte: IBGE < <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ce>>

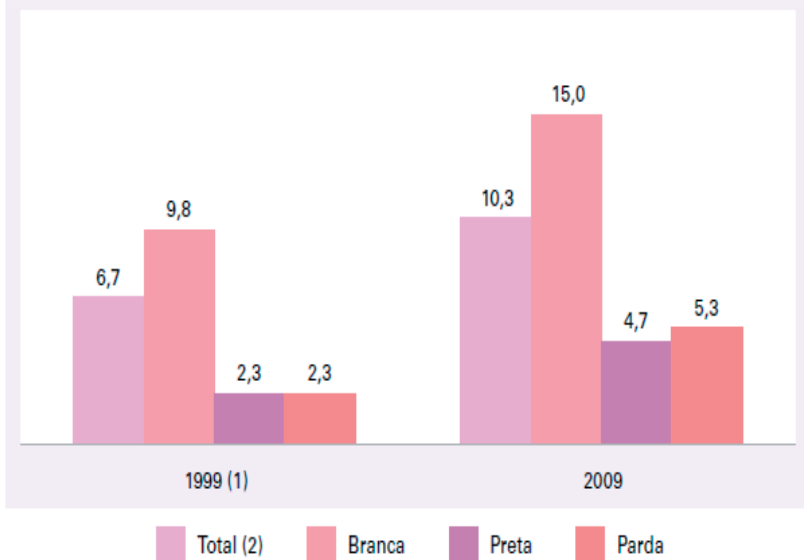
A grande maioria (91,4%) dos 146 pacientes observados nasceu no estado do Ceará; os demais nasceram em diversos estados do sudeste e norte do Brasil. Nenhum paciente nasceu ou teve infância fora do território brasileiro.

A presente série é representada por 82,1% de pardos e 17,9% de brancos, havendo, portanto, um percentual de pacientes pardos maior do que o IBGE relata no censo do estado do Ceará (61,87%). Nenhuma conclusão pode ser retirada dessa informação se considerarmos a natureza subjetiva da classificação por cor ou “raça”.^{34,35}

Escolaridade

Número de pacientes com educação de nível superior (> 11 anos de escolaridade) neste estudo = 49 (33,5%). Essa proporção é, curiosamente, mais de duas vezes maior do que a proporção observada na população brasileira pelo IBGE (ver gráfico 3). Essa proporção anormalmente alta, em relação à população de origem, de pessoas com nível superior (universitário) de escolaridade tem duas interpretações possivelmente convergentes. Em primeiro lugar, pacientes com maior nível de escolaridade e, portanto, maior acesso a informações e atenção médica especializada, têm maiores chances de chegar ao diagnóstico de EM e de aceitar seus desafios de prognóstico e terapêutica; cria-se, assim, um viés de seleção. Em segundo lugar, há argumentos epidemiológicos a favor de maior incidência de EM em populações com níveis socioeconômico, educacional e de higiene mais elevados.¹⁷ Segundo essa “hipótese da higiene” a exposição a uma variedade de agentes infecciosos cedo na vida fornece proteção contra EM, não porque EM seja causada por um micróbio específico, mas porque EM é uma reação autoimune deflagrada pela exposição a múltiplos micro-organismos, com o risco aumentando com a idade de infecção.¹⁶

Gráfico 3 - Proporção das pessoas de 25 anos ou mais de idade com ensino superior concluído, segundo a cor ou raça - Brasil - 1999/2009



Fonte: IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio 1999/2009.

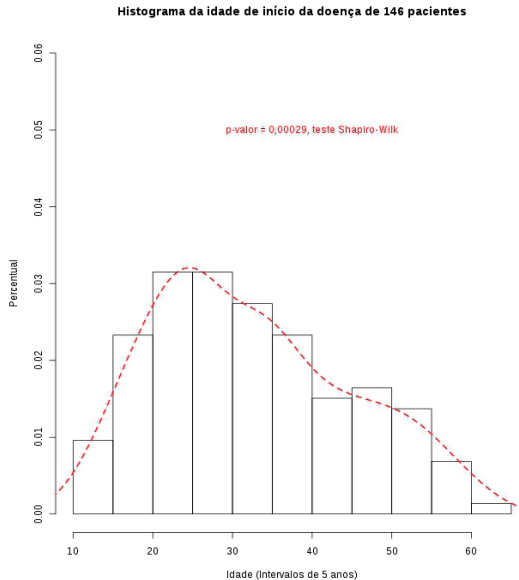
Nota: Excluídas as pessoas que frequentam escola.

(1) Excluída a população rural de Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará e Amapá.

Faixa etária

O início da doença é definido, nesta série, de duas maneiras: 1º.) nas formas clínicas de EM recorrente – remitente (EM-RR) é convenionada a data do primeiro surto, sendo aceitas, para isso, evidências históricas e anamnésicas do surto; 2º.) nas formas progressivas desde o início é utilizada a data do início dos sintomas de progressão gradual, ou data de surto inaugural único seguido de progressão. A faixa etária de início da doença está representada no histograma do Gráfico 4.

Gráfico 4 - Histograma da idade de início da doença de 146 pacientes.
[Teste de Shapiro-Wilk; $p < 0,05$: rejeita hipótese de normalidade dos dados]



Fonte: Elaborada pelos autores.

Verificamos no Gráfico 4 a grosseira e superficial semelhança da distribuição das faixas etárias de início da doença com uma distribuição normal. Como ocorre com a maioria das variáveis fisiológicas e clínicas, a distribuição é regular, unimodal e assimétrica (uma média ± 2 desvios padrão não delimita os 95% desejados).¹⁴ As faixas etárias de início das formas de EM progressivas desde o início (EM-P) e das formas secundariamente progressivas (EM-SP) “tendem” a uma distribuição “normal”, talvez pela mais longa duração de observação de tais casos, com menos eventos discrepantes (*outlying*).

Observa-se que metade dos pacientes tem sua doença iniciada entre 20 e 30 anos de idade e mais de 90% entre 15 e 40 anos de idade. Esses dados estão distribuídos em uma curva grosseiramente em forma de sino, porém sem significativa tendência à normali-

dade ($p = 0,00029$, teste de Shapiro-Wilk; $p < 0,05$: rejeita hipótese de normalidade dos dados). Observa-se, também, semelhança com as observações da literatura brasileira^{6,8,24,28,33} e da literatura mundial.^{2,10,11,12,27,40,41}

Esclerose Múltipla, no nosso meio, parece, portanto, ter comportamento biológico (idade de início) semelhante ao observado em populações e regiões distintas.

Entre as mulheres, observamos que a doença tem início predominantemente abaixo dos 30 anos de idade, ao passo que, entre os homens, há predomínio do início da doença entre 30 e 50 anos. Essa peculiaridade – a saber, as mulheres parecem começar a doença um pouco mais jovens que os homens – tem sido observada na literatura mundial,^{18,27,29,30} nas séries de Israel essa diferença é ainda mais acentuada, parecendo que a relação F:M diminuiria à medida que aumenta a idade de início.²³ Muitos autores, todavia, são da opinião de que o gênero não tem impacto significativo sobre a idade de início da EM.^{27,32} Na importante série de Lyon, França, por exemplo, a idade média do início da EM foi maior em mulheres (32,6 anos) do que em homens (29,4 anos), com uma incidência significativamente maior da doença em mulheres com 40 ou mais anos de idade no início da doença.⁹

Faixa etária e sintomas

O conjunto isolado de sintomas mais comum no início da doença, em todas as faixas etárias, é decorrente do comprometimento de tratos longos do SNC (Grupo II: piramidal, e/ou sensitiva, e/ou disfunção esfinteriana). Esse conceito de comprometimento de tratos ou feixes longos – abrangente e de natureza mais funcional do que anatômica e localizatória – envolve acometimento (desmielinizante, e/ou inflamatório, e/ou degenerativo) de vias ou feixes descendentes (eferentes) ou ascendentes (aférentes), ao longo de toda a extensão craniocaudal do neuroeixo.

As lesões, nesses casos, podem apresentar localizações anatômicas e consequências clínicas as mais diversas: nervos cranianos;

funções visuais, funções cognitivas; funções sensitivas e motoras; coordenação, equilíbrio e marcha; disfunções sexuais e de controle esfinteriano.

As lesões bilaterais das vias corticoespinhais, principalmente na medula espinhal, são as principais responsáveis pelas disfunções esfinterianas. Esses são sintomas relativamente comuns em pacientes com EM, contribuindo de maneira importante para redução de sua capacidade laborativa e qualidade de vida. São observadas, nessa categoria, queixas de: urgência e/ou incontinência urinária; retenção urinária com incontinência por transbordamento e possibilidade de hidronefrose e lesão renal em longo prazo; infecções urinárias de repetição; incontinência fecal; disfunções sexuais (disfunção erétil, disfunção ejaculatória; redução de libido).

Deve ser destacada a maior frequência, em todas as faixas etárias e já no início da doença, dos sintomas do Grupo II (piramidal, e/ou sensitiva, e/ou disfunção esfinteriana), isoladamente (como visto acima) ou em associação com outros grupos de sintomas. *No exame inicial 67,8% dos pacientes apresentam distúrbios piramidais, e/ou sensitivos, e/ou esfinterianos, isolados ou em associação com outros sintomas.* A associação mais comum do Grupo II ocorre (em 18,49%) com os sintomas do Grupo I (Grupo I \cap Grupo II), por acometimento do tronco cerebral ou cerebelo, na fossa posterior do crânio; nessa localização, por proximidade anatômica, ocorre também frequente lesão das vias ascendentes (somestésicas aferentes) ou descendentes (motoras).

Já na última análise da doença (análise evolutiva), em alguns casos realizada duas a três décadas após o início, observa-se ainda maior percentual de sintomas do grupo II (piramidal, e/ou sensitivo, e/ou distúrbio esfinteriano). Sintomas piramidais, e/ou sensitivos, e/ou distúrbio esfinteriano, isolados (Grupo II) ou em associação com outros grupos de sintomas, são observados em 80,14% dos pacientes, na última análise da doença. Aqui também, mais até que na avaliação inicial, a associação mais comum (25,34% dos casos) é com sintomas de acometimento do grupo I (fossa posterior) ou seja, Grupo I \cap Grupo II.

Quadro 3 - Percentual de pacientes no início e na última análise da doença, distribuídos por Sintomas e Faixa Etária

Sintomas	Faixa etária			Total
	<i>Inferior a 30</i>	<i>Entre 30 e 50</i>	<i>Superior a 50</i>	
I	1,37	3,42	0,68	5,48
	<i>2,05</i>	<i>2,74</i>	<i>1,37</i>	<i>6,16</i>
II	17,12	17,81	3,42	38,36
	<i>7,53</i>	<i>19,86</i>	<i>9,59</i>	<i>36,99</i>
III	13,70	5,48	2,05	21,23
	<i>4,79</i>	<i>6,16</i>	<i>1,37</i>	<i>12,33</i>
I∩II	8,22	7,53	2,74	18,49
	<i>8,22</i>	<i>10,96</i>	<i>6,16</i>	<i>25,34</i>
I∩III	2,05	2,74	0,68	5,48
	<i>0,00</i>	<i>0,68</i>	<i>0,68</i>	<i>1,37</i>
II∩III	4,11	1,37	0,68	6,17
	<i>2,05</i>	<i>5,48</i>	<i>0,68</i>	<i>8,22</i>
I∩II∩III	1,37	2,74	0,68	4,79
	<i>2,74</i>	<i>4,79</i>	<i>2,05</i>	<i>9,59</i>
Total	47,94	41,10	10,96	100,00
	<i>27,40</i>	<i>50,68</i>	<i>21,92</i>	<i>100,00</i>

Fonte: Elaborada pelos autores.

Legenda

Percentuais da última análise em *itálico e vermelho* = interseção Sintomas:

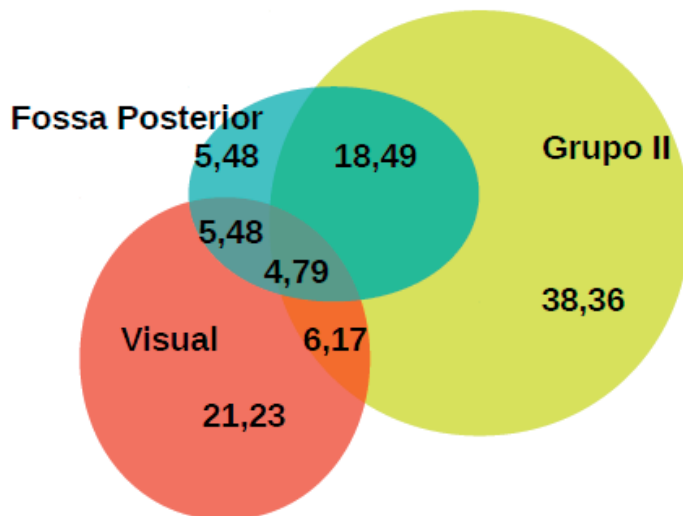
I = Fossa posterior (tronco cerebral e/ou cerebelo)

II = piramidal e/ou sensitiva e/ou disfunção esfinteriana

III = visual

∩ = interseção

Gráfico 5 - Percentual dos grupos de sintomas no início da doença



Fonte: Elaborada pelos autores.

Verificamos ser mais provável a apresentação inaugural de EM com sintomas visuais (mormente Neurite Óptica) do que com comprometimento de estruturas da fossa posterior. Nessa última situação, cabe fazer diagnóstico diferencial com: Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM), Doença de Behçet, Neuro-sarcoidose, Linfoma primário do SNC, Glioma pontino, Neuromielite óptica etc.

Não se demonstra correlação entre faixa etária e sintomas de início da EM; em outras palavras, não existe uma síndrome clínica mais típica de certa faixa etária.

Tipo Clínico de EM e sexo

Todos os tipos clínicos de EM são mais comuns nas mulheres, com exceção das formas clínicas progressivas desde o início (definidas como EM-P): na EM progressiva desde o início a proporção mulher:homem é quase 1:1.

Tipo Clínico de EM e faixa etária

Observamos que 47,94% dos casos tem início antes dos 30 anos de idade, 41,1% entre 30 e 50 anos e apenas 10,96% após os 50 anos de idade.

Análise dos casos de Síndrome Clínica Isolada (CIS) e sua evolução:

- Pacientes inicialmente com CIS: N = 76

- Todos esses pacientes foram incluídos a partir de 1996; 25% dos casos de CIS foram incluídos a partir do ano 2006; 50% a partir de 2002. Isso reflete o conceito recente de Síndrome Clínica Isolada (ver histograma a seguir).

- Pacientes com CIS que evoluíram para EM clinicamente-definida: N = 61 (80,2%)

- Continuaram sendo CIS: 15 (19,74%)

Evolução dos **casos de CIS com conversão** para alguma forma de EM clinicamente definida:

- 43 (56,58%) passaram a EM-RR

- 2 (2,63%) passaram a EM-P

- 16 (21,05%) passaram a EM-SP

Análise dos casos de EM-RR e sua evolução

- EM-RR no início: N = 53

- Destes 53 casos, na última análise:

N = 48 (90,5%) continuaram EM-RR

N = 5 (9,4%) passaram a EM-SP

- Tempo (anos) em EM-RR antes de evoluir para EM-SP:
Média = 9,76 anos (6,1 a 18,2)

- Último EDSS dos pacientes EM-SP:

Média=6,8 (variação de 5 a 10); mediana = 6,5

Análise de alguns desfechos clínicos:

a) Incapacidade

- Utilizada escala EDSS.²²

- Marcos (desfechos) de incapacidade utilizados:

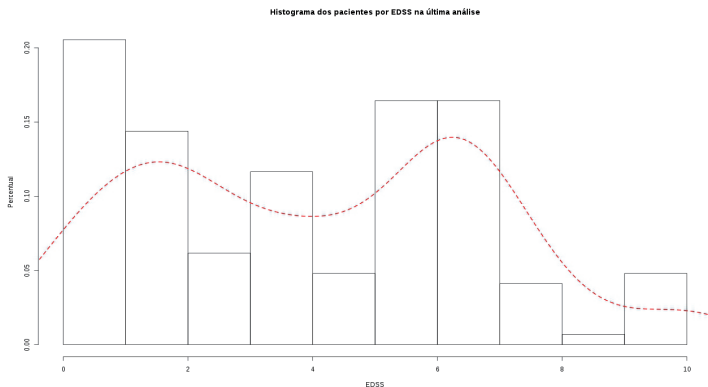
EDSS 4: Deambulação plena até 500, sem ajuda ou descanso;

EDSS 6: Assistência constante intermitente ou unilateral (bengala, muleta ou suporte), obrigado a andar aproximadamente 100 metros com ou sem descanso;

EDSS 7: Incapaz de andar além de 5 metros mesmo com ajuda, essencialmente restrito à cadeira de rodas;

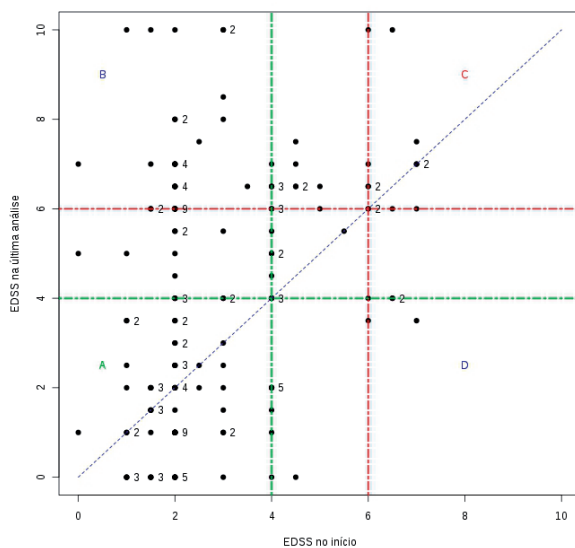
A distribuição dos graus EDSS dos pacientes desta série (Gráfico 3) reproduz o padrão bimodal verificado na literatura,^{38,43} com maiores números de pacientes agrupados no início da escala (escores 1 a 3) e no fim dela (escores 6 a 8), e menos pacientes com escores intermediários (4 a 5); isso indica menor sensibilidade da escala nas etapas intermediárias de incapacidade, de sorte que os pacientes atravessariam essa etapa em menos tempo, e permaneceriam por mais tempo nas etapas inicial (escores 0 a 3) e avançada (escores acima de 6).

Gráfico 6 - EDSS na última avaliação, todos os pacientes



Fonte: Elaborada pelos autores

Gráfico 7 - EDSS dos pacientes no início e na última análise da doença



Fonte: Elaborada pelos autores.

Legenda: cada ponto representa um paciente; o número anexo a um ponto indica o número de pacientes representados por esse ponto

Um gráfico do EDSS final em função do EDSS inicial (Gráfico 7) ilustra claramente a natureza incapacitante da Esclerose Múltipla, desde que os pacientes sejam acompanhados por longo tempo.

O quadrante B (superior esquerdo) do gráfico, por exemplo, concentra 39 pacientes que evoluíram desde um EDSS inicial menor que 4 (pouca incapacidade, portanto) até um EDSS final grave (≥ 6 ou incapacidade moderadamente intensa), aí incluídos 5 casos de EDSS final 10 (óbito primário por Esclerose Múltipla). O quadrante C (superior direito) indica pacientes com EDSS alto e incapacitante (≥ 6) desde o início, assim permanecendo até a última avaliação. O quadrante A, (inferior esquerdo) concentra maior número de pacientes, com EDSS inicial moderado ou baixo; representa, certamente, o grupo majoritário de pacientes com EM-RR, de duração não muito longa.

Há clara influência da variável tempo de doença no grau de incapacidade futura do paciente. A mediana do tempo para chegar a

EDSS 6, por exemplo, é quase o dobro da mediana do tempo para chegar a EDSS 4; e a mediana do tempo para chegar a EDSS 7 é quase quatro vezes maior do que a mediana do tempo para chegar a EDSS 4.

Análise por faixa etária

De modo geral, pacientes mais jovens demoram mais tempo até atingir EDSS 4 e, quanto maior a faixa etária de início da doença, tanto mais rápida a progressão ou acúmulo de incapacidade até esse nível. Essa observação tem sido feita na literatura.¹⁰

Observamos a tendência do sexo masculino a ter evolução menos favorável, com os homens atingindo desfechos de incapacidade em menor tempo que as mulheres; o número de homens nesta série é, todavia, muito pequeno.

Pacientes com Síndrome Clínica Isolada (CIS), preenchidos os critérios diagnósticos de CIS com alto risco para conversão para EM clinicamente definida,³⁶ não atingem EDSS acima de 6; quando atingem EDSS 4 ou 6, o fazem já em curto intervalo de tempo (mediana de 1 ano), em consequência de intenso e incapacitante surto único.

Esclerose Múltipla Benigna

O conceito de EM Benigna é retrospectivo e se presta apenas para identificar casos de evolução pouco agressiva, com mínimas sequelas. EM Benigna é definida como doença na qual o paciente permanece plenamente funcional em todos os sistemas neurológicos 15 anos após o início da doença;²⁵ não há, nessa definição, menção sobre uso, ou não uso, de medicamentos.

A proporção de pacientes com EM Benigna é ainda imperfeitamente definida, muito dependendo da definição de “benignidade” e do tempo de acompanhamento dos pacientes; os mais razoáveis levantamentos sugerem 10 a 20% dos casos.^{15,26} O perfil mais típico do paciente com EM Benigna tem sido: sexo feminino, início com menos idade e apresentação com neurite óptica ou sintomas sensitivos de feixes longos.¹⁹

Nesta série consideramos casos de EM Benigna aqueles com EDSS $\leq 2,5$ na última avaliação, após 15 ou mais anos do início da doença. Identificados 7 casos classificáveis como EM Benigna: 4,7% do total. Características desses casos:

Sexo feminino = 6, Sexo masculino = 1

Idade de início (anos):

- mediana = 25; média = 23,8 (variação de 18 a 41)

Sintomas iniciais:

- 4 pacientes: grupo II (feixes longos: piramidal e/ou sensitivo e/ou esfíncteres)

- 3 pacientes: grupo III (visual).

A proporção de casos de EM Benigna (menos de 5%) desta série é menor do que a relatada na literatura mundial (10 a 20%) e na série brasileira (19,2%);²⁸ isto se deve, provavelmente ao viés de pacientes mais comprometidos desta casuística. Há, todavia, concordância com a literatura com relação à maioria do sexo feminino (F:M = 6:1), com proporção de mulheres maior do que na série como um todo (4:1); e com relação aos sintomas iniciais, na maioria visuais ou por comprometimento de feixes longos, principalmente sensitivos.

Casos familiares de Esclerose Múltipla

Estão incluídos neste estudo dois pares de irmãs não gêmeas (L.A.S. e N.A.M; F.W.F. e A.S.F.). As quatro pacientes são naturais do Ceará, classificadas como pardas, com ancestrais também naturais do Ceará. Não há história familiar de paraplegia ou ataxia geneticamente determinadas; outras doenças autoimunes excluídas.

Quadro 4 - Casos familiares de Esclerose Múltipla: dois pares de irmãos não gêmeos

Iniciais	Idade de início	Tipo evolutivo de EM
L.A.S.	62	Progressiva com surtos
N.A.M	54	Recorrente - remitente
F.W.F.	16	Secundária progressiva
A.S.F.	27	Recorrente - remitente

Fonte: Elaborada pelos autores.

A constatação de quatro casos familiares de EM (2,7% dos casos, em um universo de 146 casos) justifica análise e comentários. Esclerose Múltipla acontece em 2 a 5 por cento de parentes e gêmeos não idênticos de pessoas acometidas, porém em 23 a 33 por cento de gêmeos idênticos.¹³ Essa observação mostra haver um fator genético, mas a doença não está presente em todos os casos no gêmeo idêntico do paciente com EM, de modo que outros fatores devem operar para determinar se a doença se manifesta na pessoa geneticamente predisposta.

Óbitos

Observados 8 óbitos (5,4%):

- 6 óbitos primários por EM (consequência da EM);
- 2 óbitos não primariamente causados por EM;

Distribuições:

Sexo: F = 6; M = 2

Idade (em anos) de início da doença:

- Média = 41.3 (variação de 27 a 55); Mediana = 41

Tipo clínico no último exame:

- EM- SP = 5 casos; EM PP = 1 caso;
- EM-RR = 2 casos;

Duração da doença (anos):

- Média : 14,4 (variação de 2 a 22 anos);
- Mediana: 19;

Os óbitos observados são, portanto, predominantemente em mulheres, porém em proporção semelhante à da doença em geral (nesta série: F:M = 3:1).

A faixa de idade, na última análise, é acima de 30 anos, possivelmente refletindo o fato de que 75% dos pacientes apresentavam alguma forma progressiva de EM, primária ou secundária.

A expectativa de sobrevivência para pacientes com EM, em 1917, era estimada em 12 anos³ e ainda era 12,6 anos, em 1957, na Suíça;²¹ esse número aumentou para 30 anos em torno de 1980.⁷

Estimativas preliminares da prevalência de Esclerose Múltipla no Ceará

Diversamente da taxa de incidência, na qual o foco é nos eventos, a **prevalência** de EM focaliza o estado atual da doença, ou a chance de se ter a doença em um momento particular. A prevalência é definida como a proporção da população que tem EM em um momento específico no tempo. Prevalência é simplesmente uma proporção, não uma taxa (embora seja frequentemente chamada de “taxa de prevalência”).

Embora a definição seja simples, tanto o numerador quanto o denominador são problemáticos e sujeitos a vieses associados com definição de caso, como variação das capacidades e esforços para se reconhecer EM em uma determinada área geográfica.

As competências para definir casos de EM no Ceará têm melhorado, desde o início da década de 1990, pela convergência de fatores virtuosos: o aumento do número e disponibilidade para atendimento no serviço público de neurologistas adequadamente treinados e aptos a diagnosticar EM; a disponibilidade pública e privada de exames de imagem por Ressonância Magnética; o Programa Nacional de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde, criado em 1993, visando prover medicamentos de alto custo como os imunomoduladores usados para tratar EM; a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, intitulado: *Esclerose Múltipla – Forma Clínica “Surto-Remissão”*, na forma da Portaria SAS/MS nº 97, de

22/3/2001, racionalizando prescrição e dispensação dos imunomoduladores; a criação de Centros de Referência em Esclerose Múltipla, em hospitais ligados ao SUS, para avaliação diagnóstica, prescrição desses medicamentos e acompanhamento dos pacientes. Todos esses fatores consorciados explicam o crescimento exponencial do recrutamento (“incidência”) de novos casos de EM a partir de 1990.

Assim como nos estudos de incidência de EM, há intervenção de viés afetando a data na qual um indivíduo é classificado como tendo EM (data do diagnóstico). Esse é o conceito de “prevalência ajustada pelo início”, no qual a primeira ocorrência de sintomas consistentes com EM (em pacientes subsequentemente diagnosticados com EM) pode ser usada para determinar a prevalência em um dia particular (dia da prevalência, *prevalence day*). A maioria dos estudos descritivos sobre EM são estudos de prevalência, porque, diferentemente de muitas doenças, o momento de seu início é difícil de definir; no dia da prevalência, um indivíduo preenche, ou não, os critérios diagnósticos.

A prevalência é também definida como taxa de incidência multiplicada pela duração média da doença. Esclerose Múltipla é um exemplo de doença crônica com baixa incidência, longa duração média da doença, baixa mortalidade, e, portanto, uma prevalência mais alta. A *prevalência-ponto* é medida em um único ponto no tempo para cada paciente, embora as medições não precisem ser necessariamente feitas no mesmo momento no tempo-calendário em todas as pessoas da população.

Os estudos de prevalência de EM,³⁷ embora possam contornar vieses como determinação da data de início e do diagnóstico, refletem tanto o tempo de sobrevivência após o diagnóstico quanto as possíveis causas da doença. A geração de hipóteses acerca da causa de EM a partir de estudos de prevalência reflete as dificuldades associadas com tentativas de fazer separação entre determinantes de sobrevivência e possíveis causas da doença. Os estudos de prevalência em EM parecem ser mais úteis para planejamentos de assistência de saúde e para informar a probabilidade de pré-teste da doença à comunidade médica do que para determinar as causas da doença.

Com esses argumentos em mente passamos a um exercício inicial de estimativa de prevalência-ponto de Esclerose Múltipla no estado do Ceará, com base nos dados desta série e nos dados gentilmente cedidos pelos coordenadores dos Centros de Atendimento de EM do Hospital Geral de Fortaleza (HGF/SUS), Dr. Artur d’Almeida, (arturdalmeida@gmail.com); e da Faculdade de Medicina da UFC/Sobral, Dr. Luiz Edmundo Furtado (letaf@ufc.br).

Considerando a população do Ceará como de 8.452.381 de habitantes (IBGE, www.ibge.gov.br) (resultados divulgados no Diário Oficial da União em 04.11.2010); e considerando as informações dos três centros, sobre pacientes com EM no 1º. semestre de 2011, podemos tabular:

Tabela 2 - Pacientes com EM no Ceará

Local	N total	N (sexo F)	N (sexo M)	Proporção F:M
UFC / Fortaleza	146	118	28	4,2 : 1
HGF / Fortaleza	90	72	18	4,0 : 1
UFC / Sobral	15	10	5	2,0 : 1

Fonte: Elaborada pelos autores.

Total de pacientes: $\Sigma = 146 + 90 + 15 = 251$

População total do Ceará = 8.452.381

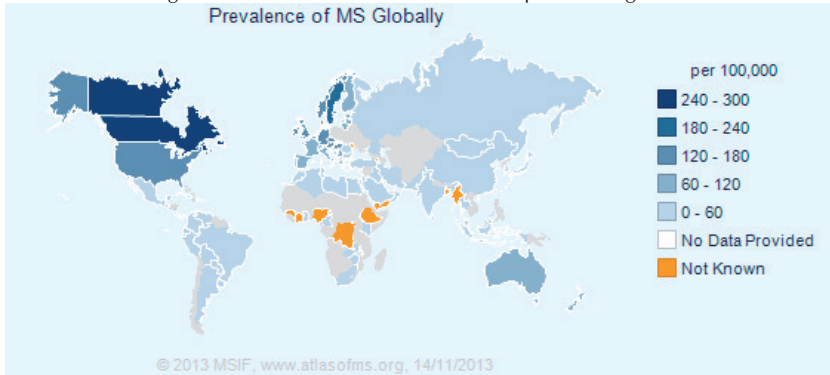
Logo, Esclerose Múltipla no Ceará [latitudes Sul entre 2º 46’ e 7º 52’]:

- prevalência-ponto = 2,9 / 100.000 habitantes

- proporção por sexo (F : M) : varia de 2 : 1 até 4,2 : 1

Para efeito de comparação observemos o mais recente mapa mundial de prevalências de Esclerose Múltipla, na Figura 1, a seguir. Chama atenção a prevalência 100 (cem) vezes maior no norte do continente americano e norte da Europa (principalmente escandinávia).

Figura 1 - Prevalência de Esclerose Múltipla: dados globais



Fonte: © 2013 MSIF, www.atlasofms.org 14 nov. 2013.

Surtos (ou recorrências):

a) Taxa anualizada de surtos:

Verificamos o total de surtos / tempo de observação, em anos, em todos os pacientes e em todas as formas de EM:

- média = 0,6 surtos / ano (variação: 0,1 a 3,0) - D.P. = 0,57;
mediana = 0,4

A frequência média de surtos encontrada em revisão de 1987⁴² variava de 0,14 / paciente / ano até 1,1 / paciente / ano. Parte dessa variação provavelmente se deve ao fato de que a frequência de surtos é afetada tanto pela idade quanto pela duração da doença, sendo mais alta em pacientes jovens e durante os estágios iniciais de evolução da EM. A frequência média de surtos típica está em torno de: 0,5 surtos / paciente / ano para toda uma população com EM; e 0,9 a 1,8 surtos / paciente / ano durante o ano logo após o início da doença.³¹

Na literatura, estima-se, em média, 0,85 surtos/ano nas formas remitentes – recorrentes (EM-RR); e 0,30 surtos/ano nas formas progressivas (EM-SP).¹¹ A média de surtos por ano observada neste estudo (0,6) é, portanto, semelhante à observada na literatura.

Esses valores devem ser interpretados com cautela, pois o denominador tempo de acompanhamento é extremamente variável, como pode ser visto no Gráfico 8.

b) Tempo de acompanhamento:

média = 6,8 anos (variação de 1,2 até 43,3 anos!!)

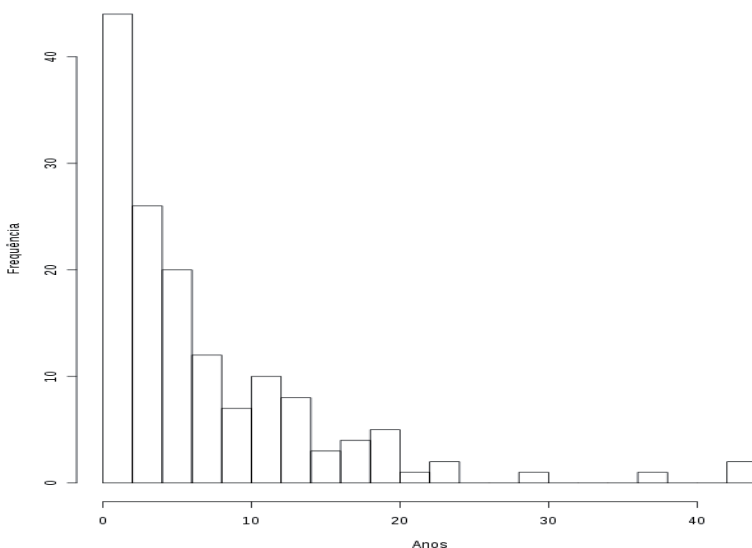
(D.P.= 7,8); mediana = 4,3

25% dos pacientes acompanhados por até 1,2 anos;

75% dos pacientes acompanhados por até 10,1 anos.

Gráfico 8 - Tempo de acompanhamento da doença

Histograma do tempo de acompanhamento da doença



c) Análise dos surtos (recorrências) 1º, 2º e 3º:

c.1) Distribuição dos pacientes:

- 131 pacientes tiveram pelo menos 2 surtos;
- 47 pacientes tiveram exatamente 2 surtos;
- 15 pacientes: somente 1 surto ou início progressivo sem surto;

c.2) Tempo entre 1º. e 2º. surto:

média = 3,7 anos (variação de 0, 7 a 42,2 anos !!)

D.P. = 5,8 ; mediana = 2,1

c.3) Os dois primeiros surtos da maioria dos pacientes ocorrem nos primeiros 3 anos (mediana de 2,1 anos); o tempo entre o 2º e 3º surtos também é nitidamente < 5 anos;

Fonte: Elaborada pelos autores.

A quase totalidade de pacientes com 3 ou mais surtos sofre esses surtos nos primeiros 10 anos de doença.

d) Análise do tempo entre surtos

O tempo entre os três primeiros surtos parece ter valor prognóstico em várias séries da literatura.¹¹ No presente estudo, ficou evidente que o tempo entre 1º e 2º surtos tem relação positiva com o tempo para atingir marcos de EDSS 4, 6 e 7, ou seja, quanto menor o tempo entre 1º e 2º surtos mais rapidamente o paciente atingirá esses marcos EDSS; relação positiva semelhante, com os mesmos marcos EDSS, é observada quando considerado o tempo entre 2º e 3º surto e o tempo entre 1º e 3º surto.

Exames complementares utilizados para o diagnóstico

- a) Ressonância Magnética (RM) de crânio (cérebro):
 - Contribuiu para diagnóstico em 90,4% dos casos;
 - Número total de lesões de cérebro (em T2 / FLAIR e em T1 com impregnação de gadolínio) no 1º. Exame de RM:
 - Média = 9,02 (variação de 1 a 19) (D.P. = 4,48)
 - Mediana = 9
- b) RM da medula:
 - Contribuiu para o diagnóstico em 57,4% dos casos.
- c) Alterações do líquido (LCR):
 - Bandas Oligoclonais:
 - utilizadas para diagnóstico em 19,1%
 - Aumento global de IgG no LCR:
 - utilizado em 11,3% dos casos
 - Índice de produção intratecal de IgG aumentado:
 - utilizado em 6,3% dos casos
- d) Potenciais evocados visuais (PEV):
 - alterados: em 51,7% dos casos

É evidente o papel preponderante da imagem por RM (de crânio mais que de medula) no diagnóstico da Esclerose Múltipla. Nesta série de casos, por exemplo, apenas 9,6% dos pacientes não tiveram seu diagnóstico necessariamente confirmado por RM; parte deles porque não existia o método na época de seu diagnóstico, parte porque não tinham acesso ao exame.

Em segundo lugar (51,7% dos casos) nesta escala de valor para o diagnóstico de EM, está o exame dos Potenciais Evocados Visuais, especialmente importante pela capacidade de mostrar lesões desmielinizantes clinicamente não percebidas.

O exame do líquido (LCR) aparece em último lugar em virtude da moderna e recente ascendência da RM, a qual é capaz de mostrar lesões inflamatórias ativas sem a necessidade de punção lombar. As evidências de atividade autoimune restrita ao SNC, fornecidas principalmente pela detecção de bandas oligoclonais de IgG, continuam sendo uma informação muito valiosa para o diagnóstico, sobretudo nos episódios únicos de desmielinização inflamatória, ou Síndrome Clínica Isolada (CIS), nas formas progressivas primárias e nos casos de diagnóstico mais difícil.

Avaliação da terapêutica por imunomoduladores (IM)

Tabela 3 - Média / Variação / D.P. / Mediana do número de surtos de todos os pacientes, antes (A.I.) e depois (D.I.) da introdução dos imunomoduladores

	Média	Variação	D.P.	Mediana
A.I.	2,4	1 a 13	1,8	2
D.I.	1,2	0 a 10	1,6	1

Fonte: Elaborada pelos autores.

Do ponto de vista desta amostra muito heterogênea de casos, e considerando a média de todos eles, observa-se redução da média e da mediana da quantidade de surtos nos pacientes após iniciar imu-

nomoduladores (DI), em comparação com antes de iniciar os imunomoduladores (AI). Não há dados sobre redução ou cessação de acúmulo do número de lesões por RM nesta série.

BIBLIOGRAFIA

1. ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA. Departamento Científico de Neuroimunologia. Diretrizes para o tratamento de esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 63, n. 3, p. 892-895, 2005.
2. AMATO, M. P. et al. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J. Neurol. Sci.*, v. 168, p. 96-106, 1999.
3. BRAMWELL, B. The prognosis in disseminated sclerosis; duration in two hundred cases of disseminated sclerosis. *Edinburgh Med. J.*, v. 18, p. 15-23, 1917.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais*. Brasília, 2002.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 493, de 23 de setembro de 2010. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esclerose Múltipla*. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 2010. n. 184, p. 679. Seção 1.
6. BRITO FERREIRA, M. L. et al. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da restauração de Pernambuco. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 62, n. 4, p. 1027-1032, 2004.
7. BRONNUM-HANSEN, H.; KOCH-HENRIKSEN, N.; HYLLESTED, K. Survival of patients with multiple sclerosis in Denmark: a nationwide, long-term epidemiologic survey. *Neurology*, v. 44, p.1901-1907, 1994.
8. CALLEGARO, D. Contribuição do estudo clínico evolutivo da esclerose múltipla: análise de 120 pacientes. Tese (Doutorado em

- Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1989.
9. CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. *Curr. Opin. Neurol.*, v. 15, p. 257-266, 2002.
 10. CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, v. 129, p. 606-616, 2006.
 11. CONFAVREUX, C. et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, v. 339, p. 285-291, 2000.
 12. COTRELL, D. A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain.*, v. 122, p. 625-639, 1999.
 13. EBERS, G. C. et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N. Engl. J. Med.*, v. 315, p. 1638-1642, 1986.
 14. ELVEBACK, L. R.; GUILLIER, C. L.; KEATING, F. R. Health, normality, and the ghost of Gauss. *JAMA*, v. 211, p. 69-75, 1970.
 15. FILIPPI, M. et al. Benign and secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary quantitative MRI study. *J. Neurol.*, v. 241, n. 4, p. 246-251, 1994.
 16. FLEMING, J. O.; COOK, T. D. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology*, v. 67, p. 2085-2086, 2006.
 17. GIOVANNONI, G.; EBERS, G. Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr. Opin. Neurol.*, v. 20, p. 261-268, 2007.
 18. HADER, W. J. et al. Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex County, Ontario, Canada. *Neurology*, v. 38, p. 617-621, 1988.
 19. HAWKINS, S. A.; MCDONNELL, G. V. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v. 67, n. 2, p. 148-152, 1999.

20. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça*, 2008. Rio de Janeiro, 2011.
21. KESSELRING, J.; BEER, S. Clinical data bank at the University Department of Neurology, Bern, Switzerland: basis for an epidemiological study of multiple sclerosis in a high prevalence area. *Ital. J. Neurol. Sci.*, v. 6, p. 29-34, 1987. Suplemento.
22. KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, p. 1444-1452, 1983.
23. LEIBOWITZ, U.; ALTER, M. Clinical factors associated with increased disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, v. 46, p. 53-70, 1970.
24. LEITE, A. C. C. B. et al. Esclerose múltipla no Rio de Janeiro: apresentação clínica em 51 casos. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 48, 1990. Suplemento.
25. LUBLIN, F. D.; REINGOLD, S. C. for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, v. 46, p. 907-911, 1996.
26. MACKAY, R. P.; HIRANO, A. Forms of benign multiple sclerosis: report of two 'clinically silent' cases discovered at autopsy. *Arch. Neurol.*, v. 17, p. 588-600, 1967.
27. MCALPINE, D. The benign form of multiple sclerosis: a study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain.*, v. 84, p. 186-203, 1961.
28. MOREIRA, M. A. et al. Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 58, n. 2, p. 460-466, 2000.

29. MÜLLER R. Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. *Arch. Neurol. Psychiatry*, v. 66, p. 561-570, 1951.
30. MÜLLER, R. Studies on disseminated sclerosis with special reference to symptomatology: course and prognosis. *Acta Med. Scand.*, v. 222, p. 1-214, 1949. Suplemento.
31. O'CONNOR, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, v. 59, n. 3, p. S1-S33, 2002. Suplemento.
32. PANELIUS, M. Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, v. 45, p. 1-82, 1969.
33. PAPAIS-ALVARENGA, R. M. et al. Esclerose múltipla: perfil clínico e epidemiológico no Rio de Janeiro. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 48, , 1990.
34. PENA, S. D. J. Humanidade sem raças? *Folha de São Paulo*, 2008. Publifolha.
35. PENA, S. D. J. et al. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. *PLoS On*, v. 6, n. 2, 2011.
36. POLMAN, C. H. et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann. Neurol.*, v. 69, p. 292-302, 2011.
37. ROSATI, G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol. Sci.*, v. 22, p. 117-129, 2001.
38. SHARRACK, B.; HUGHES, R. A. C. Clinical scales for multiple sclerosis. *J. Neurol.Sci.*,v. 135, p. 1-9,1996.
39. TEIXEIRA, C. A. C. Características clínicas e epidemiológicas de 146 pacientes com Esclerose Múltipla acompanhados na cidade Fortaleza, Ce, Brasil, entre os anos 1979 e 2010. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2012, 341p.

40. WEINSHENKER, B. G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3: Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, v. 114, p. 1045-1056, 1991a.
41. WEINSHENKER, B. G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4: Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain*, v. 114, p. 1057-1067, 1991b.
42. WEINSHENKER, B. G.; EBERS, G. C. The natural history of multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.*, v. 14, p. 255-261, 1987.
43. WILLOUGHBY, E. W.; PATTY, D. W. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology*, v. 38, n. 11, p. 1793-1798, 1988.

MIELOPATIAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Amilton Antunes Barreira
Doralina Guimarães Brum de Souza
Pablo Vinícius Silveira Feitoza
Paula Marques Lourenço
Margleice Marinho Vieira Rocha
Vanessa Daccach Marques

Introdução

O presente estudo considerará as mielopatias inflamatórias agudas idiopáticas (MTA), referidas genericamente como mielites transversas agudas, a EMAD (encefalomielite aguda disseminada) e as mielopatias associadas à esclerose múltipla (EM) e à neuromielite óptica (doença de Devic – NMO). São mielopatias desmielinizantes consideradas autoimunes e que, eventualmente, podem comprometer a substância cinzenta como ocorre na NMO. Não levará em conta as mielopatias de origem diretamente infecciosas, desmielinizantes ou não, ou as que envolvam exclusivamente a coluna cinzenta ventral da medula (poliomielite anterior aguda). Outras etiologias para neuropatias desmielinizantes não serão também consideradas, a não ser para fins de diagnóstico diferencial.

Aspectos epidemiológicos e demografia

As MTAs manifestam-se com disfunção sensitiva, motora e/ou autonômica em decorrência da inflamação da medula espinhal, embora essa inflamação não envolva, geralmente, toda a extensão transversal da medula nos estudos neurorradiológico ou anátomo-patológico. A incidência estimada é 1 a 4 casos novos por milhão de habitante, afetando indivíduos de todas as faixas etárias, sendo uma das maiores causas de incapacidade no mundo. Metade dos pacientes com tal condição são incapazes de deambular ao atingir o zênite da doença, e um terço recupera-se muito pouco e se mantém gravemente incapacitado.

Não são, do nosso conhecimento, dados sobre a incidência da EMAD no Brasil, uma encefalomielopatia caracteristicamente monofásica. A EMAD muitas vezes ocorre subsequentemente a uma doença infecciosa aguda. Em Fukuoka, no Japão, entre 1998 e 2003, ocorreram 0,64 casos por 100.000 habitantes por ano em crianças com menos de 15 anos de idade. A idade média de início foi de 5,7 anos, tendo havido predominância no sexo masculino de 2,3:1. Uma revisão de literatura refere um caso de EMAD para 1.000 de sarampo, um para 10.000 de varicela, um para 20.000 de rubéola. EMAD pode se seguir à vacinação e a sua incidência, quando a vacina é devidamente manufaturada, é baixa. O comprometimento encefalomiélico ocorre mais nas crianças com mais de 3 anos. Abaixo dessa faixa etária, a encefalite isolada é mais frequente. Os adolescentes também são mais frequentemente afetados. Em adultos a EMAD é considerada menos frequente do que em crianças e adolescentes, embora não tenhamos tido acesso a informações sobre aspectos epidemiológicos dessa faixa etária. Mesmo se tratando de uma doença relativamente incomum, a EMAD está se tornando cada vez mais relevante por diversas razões: primeiro porque calendários de vacinação, principalmente para as crianças, têm se expandido nos últimos anos; segundo, a EMAD pode resultar em incapacidade neurológica permanente.

O comprometimento medular nas doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (DDSC), que não a MTA e a EMAD, é tão

frequente que, toda a vez que um paciente apresenta evidências clínico-neurológicas de comprometimento encefálico por uma doença desmielinizante, é obrigatório que se obtenham imagens por ressonância magnética (RM) de todo neuro-eixo com o uso de contraste paramagnético. Lesões medulares residuais ou mesmo com evidências de inflamação, são muito frequentes nessas doenças e, geralmente, são responsáveis por algum distúrbio, ainda que subclínico e perceptível exclusivamente pelo exame neurológico. Muitas vezes, alterações do exame neurológico em pacientes com lesões desmielinizantes do sistema nervoso central são causadas e melhor explicadas por lesões medulares concomitantes. A epidemiologia do comprometimento medular nas doenças desmielinizantes não tem sido especificamente avaliada. Pela altíssima frequência do comprometimento medular nas DDSNC, particularmente se considerada a evolução de tais doenças ao longo do tempo, pode-se considerar que a prevalência das DDSNC é quase-superponível à das mielopatias a elas associadas. A EM é considerada a mais frequente das DDSNCs no Brasil, ainda que sua prevalência seja muito mais baixa quando comparada à de alguns países de maneira geral e, ainda, à de algumas cidades desses países. Alberta, no Canadá, por exemplo, tem prevalência de mais de 200 casos por 100.000 habitantes, enquanto que a prevalência em Ribeirão Preto – que reflete, *grosso modo*, a prevalência encontrada no Brasil – é de cerca 18 casos por 100.000 habitantes.

A segunda DDSNC mais frequente no Brasil é a NMO. A prevalência em Ribeirão Preto é de cerca de 4 casos por 100.000 habitantes. Tanto a EM quanto a NMO predominam francamente em mulheres na proporção de cerca de 2,5:1. A EM se manifesta, inicial e predominantemente, em mulheres jovens, entre 20 e 30 anos. A NMO pode se iniciar da infância até os 70 anos de idade.

Aspectos clínico-neurológicos

Mielites transversas agudas

A etiologia das MTAs não compressivas pode se dever a efeito tardio de radiação, infarto da medula espinal, doenças para-infec-

ciosas, doença autoimune sistêmica, esclerose múltipla ou idiopática. Interessa-nos no presente capítulo as MTAs idiopáticas desmielinizantes e para-infecciosas (em princípio, inflamatórias). Em 2002, o Grupo de Trabalho do Consórcio de Mielite Transversa (GT-CMT)) propôs os critérios para o diagnóstico da mielite transversa aguda idiopática (MTA idiopática), assim delimitando e unificando o referido grupo. No ano de 2005, houve nova modificação em tais critérios, na tentativa de estabelecer com maior exatidão a etiopatogênese e o prognóstico, com a subdivisão desta entidade clínica em 2 grupos: MTA parcial (MTAp) e MTA completa (MTAc).

A MTAp causa lesões da medula espinhal de menor extensão e se associa, tradicionalmente, à esclerose múltipla; enquanto a MTA completa está associada ao acometimento longitudinal extenso da medula espinhal com 3 ou mais segmentos contíguos envolvidos tendo sido estudada no contexto do espectro da neuromielite óptica. O comprometimento da sensibilidade é comum na mielite transversa da esclerose múltipla. A distribuição do envolvimento medular geralmente ocorre na região pósterolateral ou lateral da medula acometendo menos de dois segmentos com predileção pelos níveis cervico-torácicos.

Mielite na Encefalomielite disseminada aguda

Habitualmente, há uma latência de 7 a 14 dias entre um estado febril e o aparecimento dos sintomas neurológicos. No caso de EMAD associada à vacinação, este período de latência pode ser mais longo. O referido período não pode ser tomado como regra geral. Uma razão para isso pode estar relacionada à dificuldade de ser estabelecido um nexo de causalidade entre a doença febril e sequelas neurológicas. Em crianças que foram diagnosticadas com EMAD, uma história de um evento febril pode ser estabelecido em 50% a 75% de todos os casos nas 4 semanas que antecedem os primeiros sintomas. Como as crianças são diagnosticadas com infecções virais em média 4 a 6 vezes por ano, a história médica em qualquer momento seria positiva a este respeito, entre 33% e 50% do tempo. As-

sim, a menos que o período de latência seja de menos de 30 dias, umnexo de causalidade entre um evento febril e a própria EMAD pode, com certa frequência, deixar dúvidas. Em geral, os sintomas neurológicos se manifestam de maneira subaguda. Apesar da ataxia, da alteração do nível de consciência e dos sintomas do tronco cerebral estarem frequentemente presentes em ambos os casos pediátricos e adultos, certos sinais e sintomas aparecem relacionados à idade. Na infância, febre duradoura e cefaleia podem ocorrer com mais frequência, mas em adultos, déficits motores e sensoriais predominam.

Vale ressaltar que alguns autores não consideram apresentações monossintomáticas da EMAD, tais como mielite transversa, disfunção cerebelar pura, e unilateral (mas não bilateral) neurite óptica sem alterações radiológicas compatíveis com EMAD, apesar de classicamente, a encefalite de Bickerstaff e a mielite transversa pós-infecciosa serem considerados subgrupos de EMAD, nos quais a inflamação e a desmielinização parecem limitar-se ao tronco cerebral ou à medula espinhal, respectivamente.

Diferentemente das mielopatias agudas da EM e da NMO, que podem por si só constituírem surtos da respectiva doença, a mielite da EMAD sempre vem acompanhada de encefalite. O contrário, todavia, pode ocorrer, como já referido: encefalites agudas disseminadas sem mielite associada. O componente encefálico das EMADs tem sido mais valorizado nas publicações e os autores não se têm detido muito a explicitar os sinais neurológicos secundários às mielopatias a elas associadas. Referem esse componente como causador de uma mielite transversa. De alguns estudos podem se obter referências a amortecimento nos membros inferiores, incontinência fecal e urinária e disfagia – esta, indicativa de um componente bulbar. A evolução varia entre 1 e 32 dias com média de 7,5 dias, havendo poucas sequelas, particularmente se os pacientes foram adequadamente tratados. 75 a 94% dos pacientes não apresentam sequelas. A escassez de informações na literatura sobre as manifestações clínicas relativas às mielopatias associadas à EMAD indica a necessidade de avaliações mais detalhadas do componente medular na doença. Não é impossível que todo o espectro de síndromes medulares relacio-

nados no item sobre os aspectos clínico-neurológicos da mielite na EM, possa ocorrer na mielite associada à EMAD.

Mielite na Esclerose Múltipla – aspectos clínico-neurológicos

A probabilidade de conversão da MTA parcial em esclerose múltipla clinicamente definida varia de 10% a 62%. O exame mais importante para determinar o prognóstico evolutivo da doença é a ressonância magnética (RM) de encéfalo. Diante da normalidade, o risco de conversão para EM clinicamente definida (EMcd) é de apenas 10% em 61 meses, havendo um aumento para 21%, quando o seguimento alcança 20 meses. A presença de lesões envolvendo a substância branca denota risco substancial podendo compreender até 88% dos casos. No contexto de mielite transversa, outro fator que expressa alto valor preditivo positivo é a presença de bandas oligoclonais (BOG). Em caso de normalidade à RM de encéfalo, a presença de BOG e/ou aumento no índice de IgG denotam alto risco de conversão para esclerose múltipla. O risco de conversão para EM torna-se inferior a 10% diante da normalidade da RM de encéfalo e do líquido cefalorraquiano (LCR).

As manifestações das mielopatias associadas à EM podem se fazer em associação a manifestações de comprometimento encefálico, ou por comprometimento exclusivo da medula, havendo casos que cursam por longo tempo sem qualquer comprometimento medular. No presente capítulo trataremos essencialmente da EM recorrente-remitente (EMRR) e só eventualmente, citaremos o envolvimento medular nas formas secundariamente (EMSP) ou primariamente progressivas (EMPP). Como no comprometimento encefálico, quando a medula é alvo do processo autoimune na EM, as lesões são focais ou multifocais com clara preferência pela substância branca. As síndromes que o paciente apresenta estão diretamente associadas à topografia das lesões. As lesões, habitualmente, não ultrapassam dois segmentos medulares. Quando aparentemente o fazem, em geral, trata-se de lesões confluentes, resultantes de surtos

ocorridos em tempos diferentes. O comprometimento da substância cinzenta não tem representatividade clínica e, provavelmente, se faz de maneira indireta (perda neuronal resultantes de lesões axonais). Podem ser encontradas síndromes atáxico-sensitivas decorrentes de lesões da coluna branca dorsal. Essas síndromes podem ser uni ou bilaterais, envolvendo um ou mais membros na dependência da sua extensão e localização. Uma lesão que envolva os fascículos grácil e cuneiforme bilateralmente, por exemplo, pode se associar a tetra-ataxia sensitiva com o corolário da presença de sinal de Romberg e associação com hipo-palestasia. Uma lesão que envolva os mesmos fascículos unilateralmente na medula torácica pode se associar a uma ataxia limitada a um dos membros inferiores. As síndromes da coluna branca dorsal, assim como as outras síndromes medulares na esclerose múltipla têm características multiformes na dependência da sua extensão e localização na medula espinhal. As lesões da substância branca na EM podem envolver toda a medula em seu sentido transversal provocando uma síndrome de secção medular com nível sensitivo e ausência de motricidade a partir do nível medular lesado. Disfunção autonômica, incluindo distúrbios esfinceterianos também ocorrem. A diferença com a síndrome de secção medular é a ausência de síndrome do neurônio motor localizada no metâmero comprometido porque a substância cinzenta é poupada. Nem todas as mielites transversas ou mielopatias transversas são devidas a lesões desmielinizantes, mas lesões transversas da medula podem ser desmielinizantes e secundárias à EM. Por outro lado, nem todas as lesões transversas desmielinizantes da medula são devidas à EM. Síndromes de hemiseção medular – de Brown-Séquard – podem ocorrer em pacientes com EM conduzindo a uma hemiparesia ou hemiplegia do mesmo lado da lesão, se a localização da placa de desmielinização for cervical; ou monoparesia ou monoplegia se, torácica. Paresias e plegias vêm acompanhadas de outros sinais piramidais. Ambas constituem as localizações mais frequentes da síndrome de hemiseção medular na EM. Paralelamente essas pacientes apresentam uma ataxia sensitiva predominantemente apendicular do lado da lesão sobreposta às paresias com perda da sensibilidade

vibratória. O comprometimento dos fascículos espinotalâmico lateral e anterior são responsáveis pela hipo-anestesia dolorosa, térmica ao calor e ao frio e tátil contra laterais abaixo do nível da lesão. Lesões mais localizadas no feixe córtico-espinhal lateral podem desencadear monoplegias ou paresias envolvendo ambos os membros do mesmo lado ou um dos membros. Quando ocorre mais de uma lesão ao mesmo tempo ou em tempos diferentes, no caso de uma delas ter deixado sequelas, podem ser encontradas hemiparesias e plegias cruzadas. Paraplegias e diplegias braquiais assimétricas podem ocorrer em surtos com várias lesões ou quando a elas se somam sequelas de surtos anteriores a lesões mais recentes. Déficits de modalidades específicas de sensibilidade tais como tátil ou térmico-dolorosa podem ocorrer se as placas (focos) de desmielinização comprometem respectivamente o feixe espinotalâmico ventral ou o lateral. A sintomatologia, tal como nos comprometimentos motores depende da localização espacial e da somatória a sintomas residuais (progressão temporal). Associações de síndromes medulares podem ocorrer e quadros neurológicos símiles da degeneração combinada subaguda da medula – associação de comprometimento do feixe espinotalâmico lateral e coluna branca dorsal – uni ou bilateral podem ser encontrados.

Aspectos clínicos da mielite na neuromielite óptica

A NMO (síndrome de Devic) é uma doença autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC) que predominantemente afeta a medula e os nervos ópticos. Os primeiros relatos de pacientes com clínica de mielite e amaurose foram realizados no século XIX. Essa associação clínica tornou-se evidente após a publicação de 16 casos feita por Devic em 1894, quando ele introduziu o termo “neuromielite óptica”. Por muito tempo, NMO foi considerada uma desordem monofásica que seria uma variante clínica grave da EM, consistindo de um surto de mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) e neurite óptica (NO) grave, caracterizado por pouca ou nenhuma recuperação. Estudos posteriores revelaram que a maioria dos casos de

NMO apresentam curso de doença com surtos recorrentes.

A sintomatologia da neuromielite óptica (NMO) pode ser, sob alguns aspectos, superponível à da esclerose múltipla ou diferir significativamente desta.

A mielopatia da NMO pode se manifestar por dor súbita, cervical ou torácica posterior, soluços ou vômitos. Envolve, na maioria das vezes, segmentos medulares torácicos. O diagnóstico via imagens tem sempre, por base, o fato de haver 3 ou mais segmentos medulares comprometidos. É muito frequente o comprometimento centro-medular. Decorre daí que podem ocorrer síndromes seringo-miélicas. É quase regra haver comprometimento esfíncteriano, anal e vesical nos surtos de mielite na NMO. Habitualmente o comprometimento esfíncteriano acompanha os surtos com comprometimento motor grave. Esse tipo de comprometimento na EM ocorre, mas parece ser menos frequente. O comprometimento cervical pode avançar para o bulbo. As lesões da NMO não respeitam a substância cinzenta, mas o registro clínico desse comprometimento não tem sido referido. Surtos exclusivamente sensitivos podem ocorrer, mas são menos frequentes. Não deve ser perdido de vista o fato de que a NMO pode se manifestar por longo tempo com surtos exclusivamente medulares, sem que a eles se associem neurites ópticas. O oposto é verdadeiro. Além disto pode ocorrer também comprometimento encefálico, não sendo escopo do presente capítulo referir esses comprometimentos.

Aspectos Neuropatológicos

Uma análise sumária dos achados neuropatológicos justifica o perfil das alterações neurológicas nas mielopatias inflamatórias desmielinizantes adquiridas. O processo inflamatório da EMAD, em sua forma mais frequente, se assemelha bastante ao da EM. As lesões são também perivenosas, envolvendo particularmente as veias de médio calibre e os infiltrados inflamatórios, em geral, mais exuberantes quando comparados aos da EM, formando massas que podem também ser confluentes. Há uma certa preferência das lesões

pela substância branca subcortical, particularmente nos seus limites com a região cortical. Os infiltrados são muito intensos e podem ser encontrados no cerebelo, tronco e medula espinhal. Inicialmente são constituídos predominantemente por linfócitos T e, menos, macrófagos, que tendem a aumentar com o passar dos dias da doença. Uma reação microglial conduz à constituição de macrófagos em grande quantidade a ponto de favorecerem a confluência das lesões. Nesse estágio se inicia a desintegração da bainha de mielina e são vistos macrófagos com o citoplasma preenchido por restos de lipídios resultantes da degradação mielinica. Uma delimitação dos bordos das lesões em relação ao tecido nervoso adjacente não é evidente na EMAD, ao contrário do que ocorre na EM cujos bordos lesionais são bastante nítidos. A perda axonal não é grande e predomina sobre axônios de menor calibre. Uma característica da EMAD, que a diferencia da EM é a paridade temporal das lesões. Enquanto na EM há o convívio de lesões em diferentes fases, as lesões da EMAD ocorrem de maneira temporalmente semelhante até a sua resolução ou desfecho fatal. Este, incomum.

As lesões desmielinizantes na EM são caracteristicamente perivenulares, na substância branca, daí a sua natureza multifocal. Lesões mais extensas são devidas à confluência de várias lesões. O infiltrado inflamatório é constituído, essencialmente, por macrófagos e linfócitos T. Na dependência da intensidade da inflação, há maior ou menor perda axonal. Ao componente axonal têm sido imputadas as sequelas. O acúmulo de focos de gliose ao longo do tempo propicia a progressão das sequelas. Observam-se lesões cicatriciais e lesões inflamadas ou em regressão ao mesmo tempo. A mielopatia causada pela EM pode ser aguda, tornando-se crônica ao longo do tempo pela associação dos tipos de lesão acima referidos e pelo fato de o componente inflamatório da doença, em contingente importante de casos, ser de natureza contínua com flutuações de intensidade que conduzem aos surtos e, menos intensa, se associarem a períodos de aparente quietude clínica, imageológica e de ausência de progressão dos déficits neurológicos. A mielopatia crônica resulta da somatória das lesões sequelares com as outras, em diferentes estágios temporalmente evolutivos.

A neuropatologia da NMO tem características diferentes. As lesões da NMO na medula espinhal tendem a ser extensas e contínuas, podendo também ser descontínuas. Em geral ocupam mais da metade da medula espinhal no sentido transversal e não respeitam a substância cinzenta, em contraposição às lesões da EM que são mais localizadas e periféricas em linha com a topografia da substância branca medular. As lesões da NMO tendem a ser centromedulares, e o comprometimento de mais de um segmento, 3 ou mais, ou até toda extensão da medula no seu eixo longitudinal, é refletido nas imagens de ressonância magnética (RM), caracterizando as mielites transversas longitudinais extensas. Essas diferenças topográficas se refletem na sintomatologia dos surtos, geralmente mais graves e envolvendo mais segmentos corporais do que a EM. Do ponto de vista histopatológico, as lesões agudas são focais ou confluentes e perivasculares, constituídas por macrófagos com citoplasma cheio de mielina, havendo perda axonal intensa e necrose tanto da substância cinzenta, quanto da branca, além de notável perda de astrócitos. Nesta fase, o infiltrado é constituído por linfócitos T, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. Há uma evidente redução de oligodendrócitos. Um segundo tipo de lesão é caracterizado por vacuolização da mielina sem que haja uma desmielinização evidente. Há uma inflamação de intensidade variável do tipo granulocítica, a perda axonal não é extensa, há ativação da micróglia e astrócitos reativos. A vacuolização da mielina não significa etapa prévia de uma desmielinização completa, podendo ser reversível. Regeneração através de axônios de pequeno calibre e remielinização, secundária à penetração de células de Schwann na medula podem ser vistas. É bastante provável que a redução de astrócitos crie um ambiente permissivo para a entrada das células de Schwann na medula espinhal. Em etapa tardia das lesões os achados de gliose, degeneração cística, cavitação e atrofia da medula são constatados.

Os estudos imunopatológicos trouxeram luz sobre os altamente prováveis mecanismos patológicos da doença conhecidos na atualidade. Diferentemente da EM o infiltrado perivascular da NMO tem em sua constituição neutrófilos e eosinófilos. Depósitos de IgM

e IgG co-localizados com depósitos de complemento ativado nas adjacências de vasos espessados e hialinizados são indicativos de uma base humoral para o processo inflamatório da doença. O complexo de ataque à membrana foi demonstrado por estudo imuno-histoquímico que detectou C9-neo adjacente a vasos sanguíneos em sítios ocupados por pés terminais de astrócitos que envolvem vasos, particularmente capilares. Esses achados podem ser associados à presença dos canais de água aquaporina-4, encontrados em alta concentração nas regiões perivasculares justamente nos pés terminais dos astrócitos. Os anticorpos antiaquaporina 4 têm como alvo esses canais de água. A predileção das lesões da NMO pela região centro-medular está em concordância com a grande concentração de canais de água do tipo aquapor-4 na região centro-medular.

Aspectos relativos à fisiopatologia

A neuropatologia e a imunopatologia dos 3 tipos de mielite aqui apresentadas dão suporte à compreensão da fisiopatologia dessas mielopatias. Na EMAD haverá sempre a associação da mielopatia com a encefalopatia e o curso é monofásico, nas mais das vezes sem deixar sequelas. Sequelas, todavia, podem ocorrer e podem ser graves, incluindo-se aí desde déficits cognitivos até lesões das vias motoras e sensitivas e dos sistemas de coordenação motora, dentre outras. Não tem havido descrições mais ricas das alterações medulares na EMAD, tendo em vista a maior preocupação dos autores e neurologistas com o componente encefálico.

Os surtos medulares da EM tendem a ser mais frequentemente focais e as síndromes medulares correspondentes também têm essa tendência. Todavia, em decorrência de múltiplas lesões confluentes ou em diferentes níveis medulares que ocorram ao mesmo tempo, síndromes mais difusas – tais como a de Brown-Séquard ou a de secção medular (mielite transversa) – podem se manifestar. Em oposição a isto, as síndromes medulares na NMO tendem a ser mais extensas e a síndrome seringomiélica pode ocorrer, não sendo, habitualmente vista na EM. Síndromes isoladas da coluna branca dorsal

ocorrem na EM, sendo, em geral, observadas na NMO em associação com comprometimento de outros componentes medulares. Em ambas, sequelas neurológicas de surtos prévios se somam aos distúrbios neurológicos dos novos surtos, ampliando a sua gravidade. A mielopatia da EM, tal como se comporta a EM encefálica, é uma doença inflamatória, que tende a ser contínua, com exacerbações, que se manifestam por lesões realçadas pelo efeito do gadolínio na RM, ou surtos, ou progressão de sinais neurológicos sem associação com surtos, ou realce associado ao contraste paramagnético. Por sua vez a NMO só é ativa durante os surtos. Os sinais neurológicos encontrados entre os surtos são sequelares. Topograficamente, o comprometimento bulbar isolado ou secundário à extensão de lesões medulares pode incluir os achados de vômitos incoercíveis, soluços incontroláveis e disfagia na sintomatologia da NMO. Essas alterações resultam, respectivamente, de lesões na área postrema e das correspondentes regiões bulbares, topograficamente correlatas com os dois outros tipos de manifestação neurológica. Embora fujam ao escopo de um capítulo sobre mielopatias, é importante lembrar que, além do comprometimento óptico, na NMO pode haver comprometimento hipotalâmico e cognitivo, além de encefalopatia posterior reversível. Esses achados estão associados às topografias encefálicas ricas em aquaporina 4.

Aspectos Relativos à Neuroimagem

A ressonância magnética (RM) é ferramenta importante para o diagnóstico das mielopatias desmielinizantes. Na EMAD as lesões tendem a ser maiores (com maior volume e mais hiperdensas em decorrência do grau de inflamação) e predominarem no encéfalo, caracteristicamente com o mesmo padrão. A ressonância magnética é a ferramenta mais importante no diagnóstico da EMAD. As anormalidades são mais frequentemente identificadas em sequências pesadas em T2 e FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), apresentando áreas de aumento de sinal heterogêneas e mal delimitadas. As lesões geralmente são grandes, globulares, múltiplas e assimétri-

cas. Não há nenhuma porção do sistema nervoso central poupada da distribuição multifocal da EMAD. As lesões habitualmente envolvem a substância branca subcortical e a transição branco-cinzenta de ambos os hemisférios cerebrais, cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal. A substância cinzenta do tálamo e núcleos da base estão frequentemente envolvidos, geralmente em um padrão assimétrico. A substância branca subcortical, mais profunda é a mais comumente afetada. Diferentemente da EM e da NMO não há a convivência de lesões glióticas, atrofia da medula espinhal nem perda volumétrica do encéfalo, sequelas de surtos na EM e NMO ou de atividade inflamatória subclínica prévia na EM.

As áreas de desmielinização na mielopatia da EM são perivenulares. Por essa razão são múltiplas, mas podem ser confluentes. As imagens podem aparecer como hipersinal em T2 e necessariamente não respeitam a substância cinzenta. Uma correlação estreita entre localização e extensão da lesão não tem sido encontrada. As lesões, em geral, têm mais de 3mm de diâmetro, ocupam a periferia da medula e não ultrapassam 3 segmentos medulares. A confluência de lesões é observada através da desigualdade de diâmetros e extensão das respectivas lesões. Em 20% dos casos de EM as lesões são encontradas exclusivamente na medula. A avaliação de lesões desmielinizantes do sistema nervoso central sempre implica que se faça RM tanto da medula, quanto do encéfalo. Utilizando FLAIR, podem se detectar mais lesões (Figura 1). O número e a extensão de lesões glióticas, que podem ocorrer ao longo do tempo, podem se associar à atrofia medular em fase tardia da EMRR, na EMPS e na EMPP. Edema localizado da medula pode ser a única alteração encontrada na RM na EMRR. É obrigatório que a RM seja feita com contraste paramagnético (gadólíneo) e o efeito paramagnético do contraste sobre o componente aquoso das lesões inflamadas é indicativo dessa inflamação. O uso de dupla dose de contraste se associa ao encontro de maior frequência de lesões inflamadas. O uso de tripla dose não se associa a aumento significativo da frequência de lesões realçadas pelo contraste paramagnético. O não realce do contraste paramagnético não implica que não haja inflamação, o que é explicado pela

presença de placas de desmielinização inflamadas nas quais não haja um componente significativo de edema.

RNM de neuro-eixo (encéfalo e medula) é o exame de imagem mais importante para diagnóstico de NMO, dada a especificidade das características das lesões medulares (Figura 2). Como já relatado anteriormente, as lesões costumam ser centro-medulares longitudinais, estendendo-se continuamente por três ou mais segmentos vertebrais e são mais extensas periféricamente do que as lesões na EM. Essas lesões apresentam-se como hipersinal em T2. Em imagens pesadas em T1 com aplicação de gadolínio, ocorre realce paramagnético, porém isso não é obrigatório. Pacientes com sorologia positiva para NMO-IgG mais frequentemente apresentam lesões medulares em região torácica e cervicais que se estendem até o bulbo em região postrema. Por vezes, podem apresentar lesões que se estendem por toda a medula. O não realce pelo contraste paramagnético, pelas mesmas razões referidas no item sobre neuroimagem na EM, não é obrigatório mesmo havendo inflamação. Como na EM, embora com frequência bem menor e topografia diferente, pode haver envolvimento, além do nervo óptico, do encéfalo, tanto da substância branca subcortical, quanto do hipotálamo, tronco cerebral e substância branca do cerebelo. Essas lesões e outras eventuais podem ser clinicamente silentes, não específicas e até indistinguíveis das lesões que ocorrem na EM. Ocorrem em regiões ricas em canais da aquaporina-4 como já relatado anteriormente. Reforça-se assim a importância de se obterem RM do encéfalo de todos os pacientes com mielopatias desmielinizantes.

Líquido cefalorraquiano (LCR).

Na **EMAD**, em geral, há o aumento do número de células – predominando os linfócitos – que, habitualmente não ultrapassa 200 células/mm³, aumento de proteína e ausência de bandas oligoclonais (BOC), embora possa haver aumento de globulinas. Na forma hemorrágica, mais agressiva, pode haver hiperceularidades que atingem 500 células/mm³ além da presença de células

polinucleares. Pode haver aumento de globulinas contra a proteína básica da mielina.

Na **EM** as BOC são encontradas com maior frequência, o índice de IgG poderá estar aumentado ($>0,7$), refletindo a produção intratecal de imunoglobulinas.

Na **NMO**, nos surtos de mielite, eventualmente pode haver hiper celularidade no LCR de mais de 50 células/mm³, sendo encontrados, em tais casos, polinucleares, incluindo neutrófilos e eosinófilos, ao lado de linfócitos e monócitos. É extremamente infrequente que se encontrem celularidades aumentadas na EM. A pleocitose da NMO, em geral, é maior do que a encontrada na EM e menor do que a encontrada em mielite secundária a processos infecciosos. Bandas oligoclonais são bem menos frequentes na NMO e produção intratecal de IgGs idem. As BOC, um dos parâmetros de suporte diagnóstico da EM, estão presentes em 18 a 40% dos casos de NMO durante surtos e, frequentemente, desaparecem durante fase de remissão. Da mesma forma, evidência de produção intratecal de IgG, por exemplo, aumento do índice de IgG está presente em apenas 8 a 20% dos pacientes com NMO.

Sorologia

Aquaporina-4 é o canal de água mais abundante no SNC, responsável por regular a homeostase da água. Ele é encontrado em astrócitos que estão em regiões críticas para o transporte de água, glutamato e potássio na barreira hemato-encefálica (BHE) do cérebro, medula e nervos ópticos. A área periventricular, o hipotálamo e o tronco encefálico também expressam grande quantidade de aquaporina-4.

O NMO-IgG, auto anticorpo direcionado contra o canal aquaporina-4, é encontrado em mais de 60% dos pacientes com NMO e em mais da metade dos pacientes no espectro (NMOes). O anticorpo se liga ao canal e ativa o complemento. A partir disso, ocorre hialinização do endotélio e lesão da BHE aumentando sua permeabilidade, o que causa grande influxo de células inflamató-

rias. A combinação de lesão mediada por complemento e do influxo de polimorfonucleares causa desmielinização, lesão neuronal e necrose local.

Os resultados dos testes para NMO-IgG devem ser confirmados, idealmente, utilizando-se um segundo teste com metodologia diferente com alta sensibilidade e especificidade. Em casos de resultados conflitantes, realizar um terceiro teste.

Recentemente, anticorpos contra a glicoproteína de mielina de oligodendrócito (do inglês, Anti-*MOG*) foram relatados em pacientes que tinham o diagnóstico de NMOes soronegativos para NMO-IgG. Sato e colaboradores realizaram estudo comparativo entre pacientes com NMO e NMOes que eram soro positivos para o NMO-IgG, para o anti-*MOG* e os negativos para os dois autoanticorpos. Eles concluíram que os pacientes que possuem o anti-*MOG* apresentaram curso clínico mais brando, com menos surtos e melhor recuperação. Foi encontrada também uma diferença na distribuição espacial das lesões medulares entre os pacientes com anti-*MOG* (lesões com extensão lombar) e aqueles com NMO-IgG (lesões bulbo-cervicais). Nos casos em que haja fenótipo NMO, com negatividade do anticorpo antiaquaporina 4, está indicada a solicitação de anticorpos anti-GMO (*MOG*).

Diagnóstico

Um grupo internacional de estudo de casos pediátricos de esclerose múltipla publicou critérios diagnósticos para a EMAD em 2007, com especial destaque para distingui-la da EM. Tais critérios incluem um início polissintomático com encefalopatia, definido pela alteração da consciência, comportamento ou cognição. Como resultado, alguns casos de EMAD podem ser excluídos, mas essas restrições visam melhorar a especificidade. A evolução ao longo de um período compreendido entre uma semana e 3 meses, com melhora ou recuperação posterior relatada. Fator desencadeante não é requisito. Critérios de ressonância magnética são menos rigorosos, mas para lesões agudas que sejam sintomáticas são necessários (em

contraste com o que ocorre na EM) e lesões da medula espinhal são geralmente longitudinalmente extensas. Novas alterações de imagem na RNM são aceitas como parte do episódio original, desde que ocorram no prazo de três meses. A interpretação de recaídas de EMAD é mais controversa. Sugere-se que os sintomas novos – dentro de um mês após a retirada de corticosteroides ou no prazo de 3 meses do início – sejam considerados uma recaída e não uma recorrência. Há uma sugestão de que, se a remissão completa ocorre no início, os sintomas posteriores, mesmo dentro dos três meses, constituem uma recaída. EMAD recorrente (EMADR) refere-se a pacientes que desenvolvem sintomas atribuíveis ao sítio original após 3 meses e ocorre muitas vezes em associação com a ampliação ou realce das lesões originais. Ainda há indefinição no sentido de se saber se as recaídas que afetam diferentes locais podem ser parte da EMAD. Nesse caso pode se tratar da EMAD multifásica (EMADm) ou de EM. Os critérios diagnósticos sugerem que EMADM deve ser diagnosticada se novos sintomas ocorrerem em 3 meses e cumprirem os mesmos requisitos que os sintomas de início, ou seja, polissintomas associados à encefalopatia. Além disso, deve haver novas lesões e resolução (parcial ou não) das lesões anteriores. No entanto, se qualquer recaída for responsável de um novo sítio lesional, depois de três meses, com uma remissão completa antes, impõe-se o diagnóstico de EM.

Os critérios diagnósticos na EM sofreram diversas modificações ao longo do tempo, a partir dos critérios de Schumacher. Por esses critérios, deve-se levar em conta surtos clínicos separados no tempo e no espaço em indivíduos entre 10 e 50 anos e sem outro diagnóstico provável. Posteriormente, Poser e colaboradores incluíram nos critérios parâmetros complementares, através de exames de imagem e laboratoriais, tais como a presença de BOC no LCR e alterações nos potenciais evocados visuais e auditivos. Independentemente dos critérios, os conceitos fundamentais sempre vigentes foram as evidências de disseminação das lesões no espaço (DIS) e no tempo (DIT). De acordo com esses princípios e com a integração de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos, um conjunto de

critérios foi elaborado em 2001, passando por revisões em 2005 e em 2010. Trata-se dos critérios de McDonald.

Nos critérios de McDonald revisados em 2010, a DIS consiste em dois surtos clínicos em sítios distintos do sistema nervoso central (SNC) ou um surto clínico preenchendo o critério radiológico de Swanton. Quanto à DIT das lesões, há a exigência de uma nova lesão em T2 ou realce pelo gadolínio em RM subsequente, independentemente do espaço de tempo em relação à RM anterior; ou a presença de lesão com realce pelo gadolínio concomitantemente a lesões não realçadas. Pode-se estabelecer o diagnóstico de EM a partir de um único surto clínico, desde que haja a concomitância de lesões com e sem realce pelo gadolínio na RM inicial (Quadro 1).

Em 1999, Wingerchuk e colaboradores propuseram um algoritmo diagnóstico que exigia três critérios absolutos. Entretanto esse critério falhou em captar os pacientes com outros sintomas além do envolvimento óptico-medular ou aqueles com clínica sugestiva de NMO e com lesões encefálicas além dos nervos ópticos a RNM (aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com NMO têm sintomas do SNC extra óptico-medulares) (Quadro 2). Em 2006, os critérios diagnósticos de NMO foram revisados. Esse novo algoritmo diagnóstico eliminou a exclusividade de envolvimento do SNC restrita aos nervos ópticos e à medula e enfatizou a especificidade da lesão medular e do anticorpo Anti-AQP4 (Quadro 3). Com o intuito de manter alta especificidade, foi incorporada à recente descoberta do NMO-IgG, o que aumentou a certeza do diagnóstico, e definido o conceito do espectro clínico da NMO (NMOes) para incluir pacientes que apresentam formas limitadas de NMO (NO recorrente ou simultânea; MTLE monofásica ou recorrente), NO ou MTLE associadas a lesões encefálicas “típicas” de NMO e NO ou MTLE associada à doença autoimune sistêmica, em especial lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS) (Quadro 4).

Adicionalmente, aconselha-se realizar estudo específico de fibras retinianas e nervos ópticos através de tomografia de coerência óptica e potenciais evocados visuais, tanto na EM, quanto na NMO.

Diagnóstico Diferencial

Na EMAD ou quando ocorre o primeiro surto de EM, devem ser considerados no diagnóstico diferencial: meningoencefalites infecciosas de origem viral, bacteriana e parasitária; síndrome do anticorpo antifosfolipídios; as doenças autoimunes que cursam com alterações no sistema nervoso central (SNC), incluindo lúpus eritematoso sistêmico; neoplasias do SNC metastáticas primárias; neurossarcoideose; doenças oportunistas associadas ao vírus da imunodeficiência, incluindo a leucoencefalopatia multifocal progressiva; encefalopatias mitocondriais (*MELAS*, encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios *AVC-like*, por exemplo); a adrenoleucodistrofia é causada por uma capacidade diminuída para oxidar os ácidos graxos de cadeia muito longa. A herança é ligada ao X, e os sinais clínicos da forma cerebral geralmente manifestam-se entre 5 e 10 anos de idade. As características clínicas desta doença resultam de desmielinização progressiva do sistema nervoso central e insuficiência adrenocortical; adrenoleucodistrofia, doença de Behçet. Independentemente do surto de EM, quando o paciente é visto pela primeira vez, essas doenças devem ser levadas em conta no seu diagnóstico diferencial.

Distinguir NMO de EM já nos estágios precoces é essencial, já que as duas doenças têm tratamento e prognósticos diferentes e existem evidências de que o tratamento específico para EM, em especial as beta-interferonas e o natalizumabe, podem exacerbar a NMO. Para isso, estudos foram realizados, visando aumentar a acurácia na detecção do NMO-IgG, que hoje possui sensibilidade de 83% e especificidade que varia entre 90 e 100% para NMO. A sua detecção prediz recorrência em 50% dos pacientes em um ano, caracterizando-se então como marcador de doença grave. Para o fenótipo NMO com negatividade para NMO-IgG é fundamental que seja feita a pesquisa de anticorpos anti-GMO (anti-*MOG*).

Para elevar a acurácia do diagnóstico, outros diagnósticos devem ser excluídos, tais como manifestações medulares e/ou de nervos ópticos secundários a infecções virais, bacterianas ou fúngicas,

exposição a tóxicos (como cobre e zinco), desordens metabólicas e nutricionais, isquemia, neoplasia, paraneoplasia e doenças neurodegenerativas.

Aspectos relativos ao tratamento

O tratamento da EMAD, dos surtos de mielite na EM e NMO são feitos com pulsoterapias na dose de 1g de metil-prednisolona EV por dia durante 3 a 5 dias. Se não houver resposta após uma semana, indica-se plasmaférese, entre 5 e 7 sessões em dias alternados. Se ainda assim não houver resposta, indica-se imunoglobulina humana endovenosa em altas doses (IgIV). A mesma estratégia pode ser utilizada para o tratamento dos surtos de EM e de NMO. De maneira geral a resposta é considerada boa nas 3 alternativas. Na NMO, quando há necrose astrocitária maciça com grande perda axonal, ou seja, na dependência do estágio das lesões, a resposta às 3 alternativas terapêuticas pode ser negativa.

Para o tratamento preventivo dos surtos na EM podem ser utilizados: teriflunamida (via oral), interferona beta 1a ou 1b ou acetato de glatiramer, que previnem surtos e se associam à ausência de lesões realçadas pelo contraste paramagnético em cerca de 1/3 dos pacientes. A sobrevida livre de progressão passa a ser mais lenta, não havendo, todavia, tratamento que a impeça a longo prazo. Fingolimode, natalizumab, alembuzumab, rituximab são efetivos em cerca 2/3 dos pacientes, o que é significativo. Estas, todavia, exigem uma farmacovigilância clínica e laboratorial mais estreita. Não se recomenda o uso de mitoxantrone, tendo em vista a sua toxicidade. Novas medicações deverão ser lançadas no mercado brasileiro proximoamente e outras estão em estudo.

Até o momento, tal como ocorre para a EM, não existe cura para a NMO. O tratamento consiste em: tratamento dos sintomas agudos relacionados a surtos, prevenção de novos surtos, manejo de sintomas residuais e reabilitação.

A azatioprina é considerada droga de primeira linha no tratamento da NMO. Ela deve ser iniciada em dose baixa e gradualmente

aumentada até um alvo terapêutico de 2 a 3mg/Kg/dia. O efeito terapêutico ótimo só é atingido após seis meses de uso da droga. Durante seu uso, é recomendado realizar vigilância de parâmetros hematológicos e de enzimas hepáticas. A contagem de linfócitos deve ficar entre 600 e 1000/ μ L e o volume corpuscular médio dos eritrócitos deve aumentar em 5%. Possíveis efeitos adversos são reações sistêmicas (como febre, dor abdominal, náuseas e vômitos), supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, pancreatite, teratogenicidade, oncogenicidade e risco aumentado de infecções. Rituximabe, anticorpo monoclonal direcionado contra linfócitos B CD-20, é outra opção de tratamento de primeira linha para NMO e também para pacientes que apresentaram falha terapêutica à terapia imunossupressora prévia. A dose recomendada é de 1g endovenoso com infusão lenta e pré-medicação de metilprednisolona 125mg, paracetamol 1g e dexclorfeniramina 5mg, com vistas a evitar efeitos adversos relacionados à infusão. A dose deve ser repetida após 14 dias. Outro esquema possível, é a infusão de 375mg/m² de área de superfície corporal uma vez por semana durante 4 semanas. Contagem de células B CD20/19 e/ou CD-27 deve ser realizada periodicamente. Novo ciclo deve ser realizado em caso de positividade de detecção de células B ou a cada 6 meses. Kim e colaboradores utilizam protocolo de manutenção com dose única de 375 mg/m² quando a contagem do CD-27 > 0,05% ou a cada seis meses mesmo com contagem igual a zero. Depleção insuficiente de células B, a despeito do tratamento repetido com rituximabe, pode indicar mau prognóstico. Micofenolato de mofetil é uma droga imunossupressora que bloqueia a proliferação e a expressão clonal de linfócitos T e B. É droga de 2^a linha, recomendada como tratamento alternativo à azatioprina e ao rituximabe em caso de efeitos adversos ou falha terapêutica. Sua dosagem varia de 1000 a 3000mg/dia. O efeito máximo é atingido mais rapidamente do que a azatioprina. Entretanto, deve-se considerar o efeito terapêutico ideal quando há uso regular da droga por 6 meses ou mais e houver redução da contagem de linfócitos a menos de 1500/mL. Sua apresentação é oral e possui boa tolerabilidade e segurança.

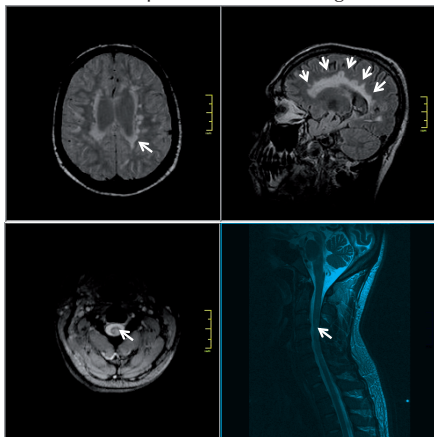
Um estudo multicêntrico recente realizado por Maureen e colaboradores comparou a efetividade do tratamento em pacientes

com NMO em uso de azatioprina, micofenolato e rituximabe. Eles concluíram que as três drogas eram efetivas em reduzir taxa de novos surtos, porém com algumas diferenças. A azatioprina promoveu redução de surtos em 72,1%. Entretanto ao ser comparada ao micofenolato e rituximabe (com redução de taxa de surtos em 90,2% e 97,9%, respectivamente), a azatioprina favorecia um maior risco de surtos. A taxa de falha terapêutica da azatioprina, micofenolato e rituximabe foi de 53%, 25% e 17%, respectivamente.

Outras drogas potencialmente benéficas são: mitoxantrone (não recomendada pela sua toxicidade), ciclosporina, ciclofosfamida (principalmente em caso de espectro NMO associada a LES e SS), Imunoglobulina humana venosa, tracolimus, tocilizumabe.

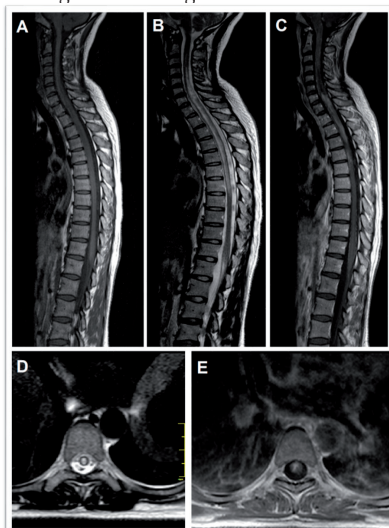
A mielopatia na NMO geralmente produz sequelas graves com incapacidade limitante, muitas vezes associada à para ou tetraparesia, distúrbios esfinterianos e espasmos tônicos dolorosos nos membros. Transtornos psiquiátricos, como depressão, também são bastante comuns. Por isso, é essencial instituir um programa de reabilitação física e mental multidisciplinar, com fisioterapia, psicologia e terapia ocupacional, e manter atenção e promover tratamento para possíveis distúrbios vesicais como incontinência/retenção urinária e infecções urinárias recorrentes. Os espasmos dolorosos são contrações musculares paroxísticas desconfortáveis muito frequentes e geralmente engatilhados por movimento. Eles usualmente respondem ao tratamento com drogas anticonvulsivantes, como a carbamazepina. Sequelas mielopáticas também ocorrem na EM e na EMAD, sendo a abordagem terapêutica semelhante à da NMO.

Figura 1 - Lesões desmielinizantes e glióticas na medula espinal e encéfalo do mesmo paciente. Superior à Esquerda (E): RM de encéfalo com imagem ponderada em FLAIR axial. Superior à Direita (D): RM de encéfalo com imagem ponderada em FLAIR sagital. Inferior à E: RM de coluna cervical ponderada em T2 axial. Inferior à D: RM de coluna cervical ponderada em T2 sagital



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2 - Surto de mielite na NMO. A) Sagital, T1. B) Sagital T2: hipersinal com extensão e C4 a T6. C) T1 sagital pós-contraste: realce paramagnético com extensão segmentar de C7 a T5. D) T2 Axial: hipersinal centro-medular. E) T1 axial pós-contraste: realce paramagnético em região centro-medular



Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 1 - Critérios de McDonald revisados (2010)

<ul style="list-style-type: none"> • 2 ou mais surtos clínicos • 1 lesão clínica objetiva 	<p>Disseminação no espaço, demonstrada por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RM ou; 2) líquido positivo (bandas oligoclonais – BOG ou índice de IgG elevado) ou mais de uma lesão consistente à RM com EM ou; 3) aguardar novo surto clínico envolvendo sítio diferente.
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto clínico • 2 ou mais lesões clínicas objetivas 	<p>Disseminação no tempo, demonstrada por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) RM ou; 2) aguardar segundo surto clínico.
<ul style="list-style-type: none"> • 1 surto clínico • 1 lesão clínica objetiva (síndrome clínica isolada) 	<p>Disseminação no tempo (DIT) e no espaço (DIS)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • EM primariamente progressiva (EMPP) 	<p>Novo critério: um ano de progressão da doença (retrospectivamente ou prospectivamente determinado) e dois dos três critérios seguintes: 1) evidência de DIS no encéfalo baseado em uma ou mais lesões em T2 na EM - regiões características (periventricular, justacortical ou infratentorial), 2) evidência de DIS na medula espinhal baseada em duas ou mais lesões em T2 na medula, 3) líquido positivo (evidência de banda oligoclonal e/ou índice de IgG elevado).</p>
<p>1- Novo critério: disseminação no espaço (DIS) pode ser demonstrado pela presença de uma ou mais lesões em T2 em pelo menos dois de quatro dos seguintes sítios no SNC: periventricular, justacortical, infratentorial ou medula-espinhal.</p> <p>2- Novo critério: não são mais necessárias duas RM em tempos distintos, a disseminação no espaço pode ser demonstrada por: concomitância de lesões assintomáticas realçantes e não realçantes de gadolínio a RM em qualquer momento, ou nova lesão em T2 e/ou lesões realçantes de gadolínio em RM de seguimento, independente temporalmente da RM inicial, ou aguardar um segundo surto clínico.</p> <p>3- Lesões sintomáticas à RM de tronco cerebral ou medula espinhal são excluídas dos critérios radiológicos.</p>	

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de NMO (Wingerchuk, 1999)

O diagnóstico requer todos os critérios absolutos e um critério de suporte maior ou dois critérios de suporte menores
<p>Critério Absoluto</p> <p>Neurite Óptica</p> <p>Mielite Aguda</p> <p>Ausência de evidência clínica de lesão fora da medula ou dos nervos ópticos</p>
<p>Critério de suporte maior</p> <p>RNM de encéfalo no início da doença não preenche critério para EM</p> <p>RNM de coluna mostra lesão longitudinal que se estende por ≥ 3 segmentos vertebrais</p> <p>LCR com pleocitose: $\geq 50\text{WBC}/\text{mm}^3$ ou ≥ 5 neutrófilos/mm^3</p>
<p>Critério de suporte menor</p> <p>Neurite óptica bilateral</p> <p>Neurite severa com acuidade pior que 20/200 em pelo menos um olho</p> <p>Fraqueza aguda severa e fixa em um ou mais membros</p>

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 3 - Espectro clínico NMO (NMOes) (Wingerchuk, 2007)

NMO Definida:
<p>Neurite óptica</p> <p>Mielite aguda</p>
<p>Ao menos dois dos três critérios de suporte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RNM de coluna com lesão medular contínua que se estende por ≥ 3 segmentos vertebrais 2. RNM encefálica que não preenche critério para EM 3. NMO-IgG soro positividade

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 4 - Espectro clínico NMO (NMOes) (Wingerchuk, 2007)

Formas limitadas de NMO

- Eventos isolados ou recorrentes de MTLE (lesão medular que se estende por ≥ 3 segmentos vertebrais vista na RNM)
 - NO isolada recorrente ou bilateral simultânea
- Esclerose múltipla óptico-medular asiática

NO ou MTLE associada a doença autoimune sistêmica

NO ou MTLE associada a lesões encefálicas típicas de NMO (hipotálamo, corpo caloso, tronco cerebral, periventricular)

Fonte: Elaborada pelos autores.

BIBLIOGRAFIA

1. ALPER, G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol.*, v. 27, n. 11, p. 1408-1425, 2012.
2. BERMAN, M. et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology*, v. 31, n. 8, p. 966-971, 1981.
3. CORDONNIER, C. et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol.*, v. 250, n. 12, p. 1447-1452, 2003.
4. DE SEZE, J. et al. Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain.*, v. 124, p. 1509-1521, 2001.
5. GASPERINI, C. et al. A comparison of the sensitivity of MRI after double- and triple-dose Gd-DTPA for detecting enhancing lesions in multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging.*, v. 18, n. 6, p. 761-763, 2000.
6. HAO, X. T. et al. Intractable hiccup caused by spinal cord lesions in demyelination disease. *J Spinal Cord Med.*, v. 36, n. 6, p. 711-714.
7. JACOB, A. et al. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol.* v. 187, n. 1-2 p. 126-138, 2007.
8. JARIUS, S.; WILDEMANN, B.; PAUL, F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol.*, v. 176, p. 149-164, 2014.

9. KIM, S. H. et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch. Neurol.*, v. 68, p. 1412-1420, 2011.
10. KRUPP, L. B.; BANWELL, B.; TENEMBAUM, S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. v. 68, p. 7-12, 2007.
11. LENNON, V. A. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, v. 364, n. 9451, p. 2106-2112, 2004.
12. LUCCHINETTI, C. F. et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol.*, v. 24, n. 1, p. 83-97, 2014.
13. Mao, Z. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, v. 82, p. 474-481, 2014.
14. MCKEON, A.; PITTOCK, S. Individualized Rituximab Treatment for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *JAMA Neurol.*, v. 70, n. 9, p. 1103-1104, 2013.
15. MARCHIONI, E. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Sci.*, v. 29, p. 286-288, 2008.
16. MATIELLO, M. et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. v. 75, n. 4, p. 310-315, 2010.
17. MEALY, M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.*, v. 71, p. 324-330, 2014.
18. MENGE, T. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol.*, v. 62, n. 11, p.1673-1680, 2005.
19. O'MAHONY, J.; SHROFF, M.; BANWELL, B. Mimics and rare presentations of pediatric demyelination. *Neuroimaging Clin N Am.*, v. 23, n. 2, p. 321-336, 2013.

20. PALACE, J. Acute disseminated encephalomyelitis and its place amongst other acute inflammatory demyelinating CNS disorders. *J Neurol Sci.*, v. 306, n. 1-2, p. 188-191, 2011.
21. PAPAIS-ALVARENGA, R. M. et al. The impact of diagnostic criteria for neuromyelitis optica in patients with MS: a 10-year follow-up of the South Atlantic Project. *Mult Scler.*, v. 20, n. 3, p. 374-381, 2014 .
22. PAVONE, P. et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis. *Neuropediatrics*. v. 41, n. 6, p. 246-455, 2010.
23. POLMAN, C. H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*, v. 69, n. 2 p. 292-302, 2011.
24. POSER, C. M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* v. 13, n. 3, p. 227-231, 1983.
25. RAHMLOW, M. R.; KANTARCI, O. Fulminant demyelinating diseases. *Neurohospitalist.*, v. 3, n. 2 p. 81-91, 2013.
26. SARDANELLI, F. et al. Three subsequent single doses of gadolinium chelate for brain MR imaging in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.*, v. 24, n. 4, p. 658-662, 2003.
27. SATO, D.; FUJIHARA, K. Atypical presentations of neuromyelitis optica. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v. 69, p. 824-828, 2011.
28. SCHUMACKER, G. A. et al. Problems of Experimental Trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 122, p. 552-268, 1965.
29. SCOTT, T. F.; KASSAB, S. L.; SINGH, S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.*, v. 11, n. 4, p. 373-377, 2005.
30. SELLNER, J. et al. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol.*, v. 15, n. 4, p. 398-405, 2008.

31. SEPÚLVEDA, M. et al. Analysis of prognostic factors associated with longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult scler.*, v. 19, n. 6 p. 742-748, 2012.
32. SOUZA, D. G. B. Perfil HLA-DRB, aspectos clínicos e ressonância magnética nuclear em pacientes brasileiros com neuromielite óptica. 2010. Tese (Doutorado em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.
33. TRANVERSE MYELITIS CONSORTIUM WORK GROUP. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. v, 59, n. 4, p. 499-505, 2002.
34. TREBST, C. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.*, v. 261, p. 1-16, 2014.
35. WENDER, M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol.*, v. 231, n. 1-2, p. 92-99, 2011.
36. WINGERCHUK, D. M. et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. v. 53, n. 5, p. 1107-1114, 1999.
37. WINGERCHUK, D. M. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. v. 66, n. 10 1485-1489, 2006.
38. WINGERCHUK, D. M. et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurology*, v. 6, n. 9, p. 805-815, 2007.

* Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo.

**Professora Assistente. Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria. Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

MANEJO NEUROCIRÚRGICO DA MIELOPATIA TRAUMÁTICA

Gerardo Cristino Filho
Paulo Roberto Lacerda Leal
Willy Okoba

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no entendimento da patogênese, as lesões medulares (LMs) continuam com altos índices de morbimortalidade, com evolução devastadora, gerando incapacidade funcional definitiva. Isto acarreta altos investimentos em termos de saúde e previdência, além das perdas de produtividade no trabalho. Estudos americanos mostram que cada vítima custa em torno de 500.000 a 2 milhões de dólares aos cofres públicos.⁴⁵

Conforme dados americanos, a incidência de trauma raquimedular (TRM) gira em torno de 40 pessoas por um milhão de habitantes/ano.³² As principais causas de TRM são:³² acidentes automobilísticos (47%); violência, especialmente envolvendo arma de fogo (14%); acidentes esportivos (9%).

Na maioria das vezes, o TRM vem acompanhado de lesões na estrutura óssea e conformação da coluna vertebral, dentre os quais: fratura de um ou mais dos elementos ósseos, luxação articular, rotu-

ra ligamentar e herniação do disco intervertebral. A biomecânica do trauma é diretamente dependente do evento, da cinética e da força envolvida no acidente, seja flexão, rotação, extensão ou compressão espinal, bem como da vulnerabilidade individual.

Os mecanismos envolvidos no processo do TRM resultam em lesões primária ou secundária. A lesão primária é oriunda das forças imediatas de compressão, contusão e avulsão da coluna vertebral. A lesão secundária normalmente transcorre desde minutos após a instalação da lesão primária, até várias horas após o evento.^{2,45} Provavelmente, na lesão secundária ocorrem os fenômenos de isquemia, edema, excitotoxicidade, distúrbio da hemostasia do microambiente e apoptose.^{31,45}

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O sintoma clássico é a dor no local da região lesionada. A sua inexistência não é, contudo, um parâmetro confiável para excluir lesão medular (LM). Os traumas cerebral e sistêmico normalmente estão associados, o que dificulta a localização da LM pelo paciente,⁴⁵ complicando a abordagem terapêutica inicial e afetando o prognóstico. Não há consenso quanto à definição do nível de uma LM. Alguns especialistas utilizam o menor nível de função completamente normal. Outros definem o nível lesional como o segmento mais caudal com função motora de pelo menos três entre cinco níveis, e se há presença de dor e sensibilidade.

A lesão é incompleta quando existe qualquer função motora ou sensitiva localizada mais de três segmentos abaixo do nível da lesão.⁵³ Os sinais de lesão incompleta são: sensibilidade ou movimentos voluntários nas extremidades inferiores; sensibilidade preservada em torno do ânus, contração voluntária do esfíncter anal ou flexão voluntária dos artelhos. Contudo, a simples preservação dos reflexos sacrais não qualifica uma lesão como incompleta. A lesão é completa quando não há preservação de qualquer função motora e/ou sensorial mais de 3 segmentos abaixo do nível da lesão.⁵³ Cerca de 3% dos pacientes com lesões completas no exame inicial terão alguma recupe-

ração dentro de 24 horas. Não há qualquer recuperação nos casos em que a lesão na medula espinhal permanece completa após 72 horas.

A classificação das lesões, baseada na gravidade das síndromes medulares, segue tradicionalmente a escala da *American Spinal Injury Association* (ASIA):³

- Lesão Medular Completa (ASIA grau A) – trata-se de lesão completa, sem nenhuma preservação sensorial ou motora. O priapismo é uma ocorrência provável em adição à perda de movimentos voluntários, à perda do controle esfinteriano e à perda sensorial abaixo do nível da lesão. A presença de hipotensão e bradicardia também podem ocorrer.
- Lesão Medular incompleta (ASIA grau B a D) – B) a função sensorial é preservada (mas a motora não) abaixo do nível neurológico (incluindo os segmentos sacrais); C) a função motora é preservada abaixo do nível neurológico (mais da metade dos músculos importantes abaixo do nível neurológico tem grau de resistência < 3); D) a função motora é preservada abaixo do nível neurológico (mais da metade dos músculos importantes abaixo do nível neurológico tem grau de resistência ≥ 3);
- Sem Lesão Medular (ASIA grau E) – as funções motora e sensorial são normais.

As principais síndromes medulares incompletas são:

Síndrome Centro-Medular

É o tipo mais comum de síndrome medular incompleta, caracterizando-se pela disfunção motora desproporcionalmente maior nas extremidades superiores em relação às inferiores. Em geral é resultante de lesão por hiperextensão na presença de esporões osteofíticos, principalmente em indivíduos idosos. A cirurgia costuma ser usada nas compressões em curso, geralmente

em caráter não emergencial, exceto em casos raros de deterioração progressiva.^{30,36}

Síndrome Medular Anterior

Também conhecida como síndrome da artéria espinhal anterior, essa condição é um infarto medular no território suprido pela artéria espinhal anterior. Em situações agudas, deve-se a fragmentos ósseos deslocados ou à herniações discais traumáticas.

Síndrome de Brown-Séquard

Trata-se de hemisseção medular. Os achados ipsilaterais são: paralisia motora abaixo da lesão (trato corticoespinhal) e perda funcional da coluna posterior (propriocepção e sensibilidade vibratória). Os achados contralaterais são: perda das sensibilidade térmica e dolorosa inferior à lesão, iniciando 1 a 2 segmentos abaixo (trato espinotalâmico), e preservação do toque leve resultante de vias redundantes ipsilaterais e contralaterais (tratos espinotalâmicos anteriores).

Síndrome Medular Posterior

Também conhecida como contusão medular posterior, produz dor e parestesia abaixo do nível da lesão, podendo ocorrer paresias leves nas extremidades superiores.

MECANISMOS DO TRAUMA VERTEBRAL

As fraturas vertebrais ocorrem em padrões previsíveis e reprodutíveis de acordo com a força aplicada ao osso. Há essencialmente quatro tipos de mecanismo de lesão: flexão, extensão, rotação e cisalhamento. Esses eventos podem ocorrer isolados ou em combinação. A gravidade e a extensão da lesão dependerão da intensidade da força aplicada e da posição e velocidade da vítima no momento do acidente.

Flexão

As lesões em flexão são as mais comuns no trauma vertebral e resultam de uma inclinação de grau variável para frente, mantendo

o terço posterior do espaço discal/intervertebral como ponto fixo. A flexão excessiva determina compressão sobre a porção anterior das placas terminais superior e inferior.³⁷ Se for suficiente, essa força determina o aparecimento de rachaduras nessas regiões que se propagam pelo corpo vertebral, resultando em fragmentação (fratura em explosão), particularmente quando há associação a uma carga axial, inclusive com risco de deslocamento de fragmentos para o interior do canal vertebral. Ao mesmo tempo, forças de tração opostas atuam nas estruturas vertebrais posteriores causando ruptura dos ligamentos, iniciando no supraespinhoso em direção anterior, em sequência anatômica, até alcançar o ligamento longitudinal posterior e a porção posterior do disco intervertebral. As principais causas desse mecanismo são desaceleração brusca (acidentes automotivos), queda de peso sobre a região cervical e mergulho em águas rasas.

Os achados radiográficos característicos das lesões em flexão podem ser encontrados em qualquer nível da coluna e são: compressão, fragmentação e fratura em explosão dos corpos vertebrais; fratura em “gota de lágrima” (quando um fragmento ósseo triangular pode ser deslocado da margem anteroinferior do corpo vertebral); aumento do espaço interlaminar ou interespinhoso; anterolistese; ruptura da linha cortical posterior do corpo vertebral; luxação das facetas; redução dos espaços discais.

Extensão

As lesões em extensão são mais comuns na região cervical e decorrem de um grau variável de inclinação posterior com os pilares articulares como ponto fixo, determinando ruptura das estruturas anteriores. As principais causas desse mecanismo são acidentes automotivos e queda sobre objeto fixo perpendicular ao eixo do corpo.³⁷ Os achados radiológicos padrões para as lesões em extensão são: aumento do espaço discal abaixo do nível acometido; avulsão triangular da margem anterosuperior do corpo vertebral; retrolistese; fraturas do arco neural.

Rotação

O mecanismo usual consiste em um golpe com compressão da parte superior da coluna vertebral somado a um movimento de inclinação lateral e rotação, determinando ruptura do complexo ligamentar posterior e luxação ou fratura das facetas, sendo frequente a associação com fraturas de arcos costais e processos transversos.³⁷ As lesões rotacionais são altamente destrutivas e tipicamente produzem comprometimento neurológico grave. Os achados radiológicos desse mecanismo de lesão são: fragmentação acentuada da vértebra, incluindo rotação e deslocamento de fragmentos; fraturas dos processos transversos, arcos costais ou ambos; fraturas e deslocamentos das facetas articulares; ruptura da linha cortical posterior do corpo vertebral.

Cisalhamento

As lesões em cisalhamento resultam de forças diretas horizontais ou oblíquas sem haver sobrecarga axial e geralmente ocorrem na região toracolombar e na junção craniocervical (luxação atlanto-occipital). Assim como as lesões rotacionais, esse mecanismo é altamente destrutivo e determina comprometimento neurológico grave.³⁷ Os principais achados radiológicos são: disposição oblíqua dos fragmentos na tomografia computadorizada (TC); deslocamento ou distração lateral da coluna; fraturas dos arcos costais e processos transversos.

MANEJO INICIAL DE LESÕES DA MEDULA ESPINHAL

No local do acidente, a abordagem de urgência/emergência segue o protocolo de *Advanced Trauma Life Support* (ATLS), priorizando o ABCD (Vias aéreas, Respiração, Circulação, Incapacidade ou *status* neurológico). Caso o paciente tenha traumatismo crânio-encefálico, esteja confuso ou inconsciente; refira dor espinhal, fraqueza muscular ou paresia; deve ser presumido com TRM associado. Assim, a coluna deve ser mobilizada o mínimo possível; a transferência do paciente deve ser em bloco, com auxílio de uma tábua rígida; e um colar cervical deve ser colocado. Os pacientes

que não apresentarem dor cervical, sem déficit neurológico e que estiverem acordados, alertas e orientados (sem alteração do estado mental, incluindo ausência de intoxicação por álcool ou drogas) podem ser considerados com estabilidade da coluna cervical, sem risco para lesão cervical significativa oculta,^{4,25} mesmo assim devem ser transportados com imobilização cervical.

No hospital, recomenda-se que os pacientes com LM aguda (especialmente aqueles com lesão grave em nível cervical) sejam internados em ambiente de terapia intensiva, com monitoramento cardíaco, hemodinâmico e respiratório.⁴³

As LMs causam hipotensão por uma combinação de fatores (perda do tônus vascular abaixo do nível lesional e perda do tônus muscular devido à paralisia dos músculos esqueléticos abaixo do nível lesional, por interrupção das vias simpáticas), devendo-se manter a PA ≥ 90 mmHg, evitando danos secundários à medula. A prática usual é manter a PA média entre 85 a 90 mmHg nos primeiros 7 dias após a LM para melhorar a perfusão medular, fazendo uso de agentes pressóricos (dopamina é medicação de escolha), hidratação e cuidados.⁴³

Deve-se colocar sonda nasogástrica para evitar vômitos e aspiração, além de descomprimir o abdome, que pode interferir na respiração quando distendido. O uso de sonda vesical permite tanto a medição do débito urinário como a prevenção de distensões por retenção urinária. Nesse momento, outras co-morbidades de risco de vida devem ser levadas em consideração (hemotórax, trauma abdominal fechado com instabilidade hemodinâmica...).

Para a avaliação neurológica mais detalhada, recomenda-se o padrão internacional da ASIA.³

O tratamento profilático para trombose venosa profunda é imperativo, sendo esta responsável por 9% das mortes em pacientes com LM, principalmente quando o déficit motor é grave. As escolhas incluem heparina de baixo peso molecular, associada a meias de compressão pneumática.²⁴

As lesões envolvendo a coluna vertebral provocam muita dor, necessitando tratamento. Entre as opções, os agentes opioides devem ser administrados com cuidado, equilibrando a demanda para amenizar a dor; é importante executar reavaliação periódica do paciente.

A fisioterapia deve ser iniciada de imediato e diariamente, sendo tanto respiratória como motora. Suporte psicológico deve ser oferecido aos pacientes e seus familiares tão logo possível.

Sempre deve ser priorizada a nutrição enteral, passando para parenteral durante todo o período que o paciente não possa se alimentar.³²

Uso de Metilprednisolona

A metilprednisolona é o único tratamento sugerido em ensaios clínicos que melhora o desfecho clínico em pacientes com LM aguda não penetrante; porém as evidências são limitadas e controversas. Os melhores resultados foram observados quando a administração ocorreu nas primeiras oito horas após a lesão. Dois estudos randomizados e duplos cego testaram a eficácia da terapia com glicocorticoides em pacientes com LM aguda.

- *The National Acute Spinal Cord Injury Study II (NASCIS II)*: comparou a administração de metilprednisolona (30 mg/kg endovenoso [EV], seguido por 5,4 mg/kg por hora, por mais 23 horas), ao Naloxona e ao Placebo em 427 pacientes com LM aguda.⁷ Após um ano, não houve diferença significativa funcional entre os grupos pesquisados. Houve discreta melhora em pacientes tratados com metilprednisolona dentro das primeiras oito horas após a LM, em comparação com aqueles tratados com placebo. Contudo, houve maiores taxas de infecção da ferida operatória neste grupo de pacientes. Os critérios de exclusão do estudo (esses pacientes não foram estudados e não foi feita qualquer avaliação quanto ao medicamento ser útil ou não): síndrome da cauda equina, ferimentos por arma de fogo, morbidade com risco à vida, gravidez, dependência de narcóticos, menores de 13 anos, pacientes que utilizam esteroides de manutenção.
- *The National Acute Spinal Cord Injury Study III (NASCIS III)*: comparou três grupos – Metilprednisolona administrado por 24 horas, Metilprednisolona administrado por 48 horas e Mesilato de Tirilazado (inibidor potente da peroxidação lipídica) administrado por 48 horas após LM aguda completa ou incompleta.⁷ No total, 499 pacientes foram tratados com uma dose endovenosa de 30 mg/kg de

metilprednisolona, administrado dentro das oito horas após a lesão. Nos pacientes tratados nas três primeiras horas, não houve diferença na função neurológica após o primeiro ano. Porém, em pacientes tratados entre a terceira e oitava hora, a metilprednisolona administrada por 48 horas foi associada com melhora na recuperação neurológica, quando comparada aos outros grupos. Infelizmente, os pacientes que receberam doses prolongadas de metilprednisolona, tiveram maior chance de evoluir com sepse grave e pneumonia grave, quando comparados àqueles que foram tratados por intervalo mais curto.⁷

Desse modo, as duas meta-análises (NASCIS II e NASCIS III) e outros estudos de abrangência menor, mostraram que a administração de metilprednisolona até oito horas após a LM aguda melhora a recuperação funcional.⁷

Segundo o Consenso da Sociedade Americana dos Neurocirurgiões e o Congresso dos Neurocirurgiões (2013), o uso de glicocorticoides em pacientes com LM aguda não é recomendado.²⁹ Em consenso para abordagem das doenças da medula espinhal, concluiu-se que não existem evidências concretas para sacramentar o uso de corticoides como terapia padrão. Contudo, pesquisa envolvendo 305 neurocirurgiões americanos em 2006 mostrou que 91% usam glicocorticoides para tratar pacientes com LM aguda não penetrante dentro das primeiras 8 horas.¹⁶

A metilprednisolona foi associada com aumento da mortalidade em pacientes com trauma crânio-encefálico moderado a grave, sendo, portanto, contraindicada em pacientes com TRM associado a trauma crânio-encefálico.

EXAMES DE IMAGEM

No protocolo de trauma, o estudo de imagem inicial é a avaliação da coluna cervical, que por si determina a remoção do colar cervical na constatação de normalidade da região. Contudo, baseado no estudo NEXUS (*National Emergency X-Radiography Utilization Study*), em pacientes conscientes, sem efeito de intoxicação exógena, sem relatar dor cervical

ou da coluna ou que não possuam nenhum outro tipo de trauma, provavelmente não possuem lesão cervical (índice de preditivo negativo de 99,8%, sensibilidade alta de 99%, porém com baixa especificidade de 12,9%).^{21,28} Daí, pacientes sem condições clínicas de serem avaliados, confusos ou obnubilados, com intoxicação exógena, devem ser considerados como portadores de lesão cervical grave até que se prove o contrário. Em recente meta-análise que estudou esta categoria dos pacientes, a incidência de LM foi de 7,5%, sendo 42% deles com fraturas instáveis da coluna vertebral.²³

Raios-X

O papel do raio-X simples é significativo para avaliar o alinhamento da coluna; a presença de fraturas, de edema de tecidos moles; sendo o primeiro exame a ser solicitado (nas incidências anteroposterior [AP], lateral e AP com a boca aberta para visualização do odontoide). A incidência em perfil é a mais importante e identifica mais de dois terços das lesões traumáticas. Tem a vantagem de estar amplamente disponível, ser rápido e diagnosticar a maioria das fraturas e deslocamentos articulares (Figura 1). É imperativa a visualização de todas as vértebras cervicais, incluindo a primeira torácica (T1). A incidência de lesões na junção C7T1 pode ser de até 9%.³⁸

Figura 1 – Radiografia em perfil de paciente vítima de TRM por queda de escadas, evidenciando luxação completa em C5C6



Fonte: Elaborada pelos Autores.

Os principais sinais radiográficos de traumatismo na coluna cervical são: espaço retrofaríngeo $> 7\text{mm}$ ou espaço retrotraqueal $> 14\text{mm}$ (adultos) ou 22mm (crianças); deslocamento da faixa de gordura pré-vertebral; desvio da traqueia e luxação da laringe; perda de lordose; angulação cifótica aguda; espaço interespinhoso alargado; rotação axial da vértebra; descontinuidade das linhas de contorno; intervalo atlantodental $> 3\text{mm}$ (adultos) ou $> 4\text{mm}$ (crianças); espaço discal estreitado; alargamento das articulações apofisárias.¹¹ No entanto, diante de qualquer manifestação neurológica, mesmo se o raio-X for normal, deve-se proceder a estudo mais detalhado.

As radiografias AP e laterais das colunas torácica e lombar devem ser realizadas em todos as vítimas de traumatismo que tiverem sido arremessadas de veículos ou tiverem caído de alturas iguais ou superiores a 2m , com queixas de dor dorsolombar, que estiverem inconscientes ou que estiverem incapazes de descrever de forma confiável o mecanismo lesional.

Tomografia computadorizada

Em centros especializados de trauma, a tomografia computadorizada (TC) com reconstruções coronal e sagital (Figura 2) vem substituindo o papel do raio-X,¹² diante da maior sensibilidade diagnóstica.⁶ A vantagem desse modo de estudo é o fato de o paciente ser mantido em posição supina sem necessidade de ser locomovido, além da capacidade para realizar reconstruções multiplanares e curvas. A TC permite a detecção de fraturas não evidentes nas radiografias, além de proporcionar uma avaliação detalhada dos componentes ósseos no trauma vertebral, em particular os elementos posteriores. Além disso, em casos onde há suspeita de lesão cerebral, a TC poupa tempo, diagnosticando rapidamente lesões da coluna cervical e do crânio na mesma sessão de imagem.

Figura 2 – Corte tomográfico em reconstrução sagital de paciente vítima de mergulho em águas rasas, evidenciando luxação completa em C4C5



Fonte: Elaborada pelos Autores.

Ressonância nuclear magnética

A maior vantagem da ressonância nuclear magnética (RNM) é a melhor visualização das partes moles, dos ligamentos vertebrais, do tecido neural, além de detectar hematomas e herniação do disco intervertebral (Figura 3).^{14,46} Contudo, a TC é melhor para a visualização das estruturas ósseas. O uso desse modo de imagem para fins diagnósticos no trauma continua restrito aos pacientes com déficit neurológico desproporcional às lesões ósseas. Numa revisão publicada recentemente, em pacientes com TC normal, a RNM evidenciou alterações significativas em 5,8% dos pacientes.⁴² Além disso, a RNM facilita a identificação de lesões vasculares associadas, como dissecação das artérias carótidas e vertebrais.

Figura 3 – Paciente vítima de TRM por acidente automobilístico evolui com síndrome centro-medular. A imagem de RNM ponderada em T2 evidenciou contusão medular extensa de C3 a C7, com perda da lordose fisiológica e compressão medular anterior centrada em C5.



Fonte: Elaborada pelos Autores.

CRITÉRIOS DE INSTABILIDADE

As lesões instáveis são aquelas com potencial de causar deterioração neurológica progressiva ou deformidade esquelética mesmo quando a coluna é submetida a um movimento ou a uma carga fisiológicos. Para uma lesão ser considerada instável, deve haver um trauma que determine movimentação anormal abaixo, acima e no nível da injúria, sendo necessária uma combinação de alterações nos diversos elementos vertebrais.

A classificação de instabilidade utilizada atualmente foi idealizada por Denis em 1983 e se baseia no conceito de dividir o esqueleto vertebral em 3 colunas anatomicamente distintas.¹³ A coluna anterior se estende do ligamento longitudinal anterior até uma linha vertical desenhada através do ponto de junção entre os terços médio e posterior do espaço discal. A coluna média se estende desta linha até o ligamento longitudinal posterior. A coluna posterior se inicia no ligamento longitudinal posterior até o ligamento supraespinhoso (que conecta a ponta dos processos espinhosos), incluindo todas as estruturas vertebrais e ligamentares posteriores. Denis demonstrou que a instabilidade resulta de acometimento de duas colunas contíguas ou, mais especificamente, quando há acometimento da coluna média.¹³

As lesões instáveis possuem ao menos um dos seguintes sinais por imagem: deslocamento vertebral, aumento do espaço interespinhoso ou interlaminar, alargamento dos espaços articulares entre as facetas, aumento da distância horizontal dos pedículos, ruptura da linha vertebral posterior.

O deslocamento vertebral e o aumento da distância horizontal dos pedículos ocorrem com o envolvimento das três colunas; o aumento dos espaços interespinhosos ou interlaminares com as colunas média e posterior; e a ruptura da linha vertebral posterior com as colunas anterior e média.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em casos de LM aguda, o objetivo da conduta cirúrgica é principalmente a estabilização da coluna vertebral, redução das luxações e a descompressão dos elementos neurais. Não há consenso na literatura sobre quando operar diante desses casos.⁵ Dessa forma, a conduta acaba sendo decidida pela experiência do profissional e pelas normas do centro especializado.

Tração/Redução

O objetivo é reduzir fraturas e luxações, manter o alinhamento normal e/ou imobilizar a coluna cervical para evitar a ocorrência de da-

nos medulares adicionais. As reduções promovem descompressões da medula espinhal e das raízes, além de facilitarem cicatrizações ósseas. As fraturas torácicas e lombares, no entanto, respondem mal ao tratamento fechado. Alguns autores preconizam a realização de RNM da coluna cervical antes de qualquer tentativa de redução,⁴³ sobretudo em pacientes com fratura-luxação na coluna cervical que não possam ser examinados corretamente ou antes de reduções abertas por via posterior, dado o risco de LM se houver herniação discal importante. Contudo, esta conduta permanece controversa, já que nas RNM pré-redução foi encontrada herniação discal em até 50% dos casos com subluxação facetária, sem grandes repercussões clínicas.^{22,34} Além disso, devem-se ponderar os riscos de mobilizar esses pacientes para o setor de ressonância.

As trações são realizadas com dispositivos apropriados para o procedimento. As pinças de Gardner são as de uso mais comum. Os pinos devem ser colocados nas cristas temporais, acima do músculo temporal, com o paciente em posição supina. O peso inicial a ser utilizado deve ser 3kg, nível vertebral cervical, com aumento em 2 a 4kg de cada vez, geralmente em intervalos de 15 minutos, até atingir o alinhamento desejado da radiografia lateral. Não se deve exceder 4kg por nível vertebral. O processo de tração deve ser acompanhado com administração de relaxantes musculares e analgésicos. Após a redução o paciente deve permanecer sob tração de 2 a 4kg para estabilização.

As desvantagens da redução fechada são o índice de insucesso em torno de 25%, o risco de distração excessiva nos níveis mais altos ou agravamento de outras fraturas e a possibilidade de piora neurológica em pacientes com hérnia discal pós-traumática.⁴⁰

Após reduções fechadas, pode-se avaliar a necessidade de estabilização interna (cirúrgica) ou externa (com órteses). De modo geral, quando a redução não for possível, é necessário fazer reduções abertas com fixação.

Descompressão e Estabilização

Nenhum estudo demonstrou melhora nos resultados neurológicos, seja com descompressão aberta ou com redução fechada em

pacientes com LM completa.⁵¹ A operação destes pacientes não leva à recuperação significativa, contudo deve-se insistir na redução não cirúrgica agressiva de subluxações traumáticas. Em situações como esta, o objetivo primário da cirurgia é a estabilização vertebral, considerando que ela permite que o paciente seja colocado na posição sentada e melhore a função pulmonar, tenha benefícios psicológicos e inicie o processo de reabilitação. A estabilização cirúrgica acelera o processo de mobilização e reduz o risco de deformidades por angulação cifótica tardia. A cirurgia precoce pode causar mais lesões neurológicas e, conseqüentemente, deve ser postergada até que o paciente esteja clínica e neurologicamente estável. Na maioria dos casos, a cirurgia será realizada dentro de 4 a 5 dias.

De modo geral, a cirurgia é reservada para pacientes com lesões incompletas (excluindo a síndrome medular central) com compressão extrínseca, diante de piora neurológica progressiva; da presença de fragmentos ósseos compressivos ou de hematoma no canal vertebral, causando compressão medular; da necessidade de descompressão de raízes cervicais vitais; de fraturas complexas ou traumatismos penetrantes na coluna; de síndrome medular anterior aguda; e de fratura-luxação não redutível em facetas travadas com compressão medular. Quando forem indicadas descompressões de emergência, geralmente elas ocorrem em combinação com procedimentos de estabilização.

Nos casos de fraturas-luxações cervicais, deve-se proceder à estabilização da coluna após reduções fechadas bem-sucedidas, após falhas em reduções fechadas ou após reduções abertas. A via anterior é utilizada quando houver boa redução fechada, procedendo-se à remoção do disco no nível subluxado com exploração do espaço epidural e posterior fixação com placas e parafusos entre os níveis cervicais envolvidos. A via posterior está indicada em luxações não reduzidas com aplicação de tração ou quando houver fraturas nos elementos posteriores, procedendo-se à redução aberta, descompressão do canal medular e posterior fixação das massas laterais com parafusos e hastes. A combinação dessas vias (360°) é utilizada em casos mais complexos de luxações irredutíveis.

As indicações cirúrgicas para lesões torácicas e lombares são mais desafiadoras, diante da dificuldade de definir o grau de instabilidade vertebral. No momento, não existe uma classificação aceita universalmente para as lesões toracolombares. A classificação de Denis, discutida anteriormente, dificilmente é aplicável na prática clínica e não incorpora todos os tipos de fraturas.¹³

Fritz Margerl passou mais de 10 anos estudando milhares de radiografias para elaborar o sistema de classificação da AO.³⁵ As lesões tipo A representam o resultado da compressão imposta por uma carga axial (p. ex. fraturas por compressão e explosivas). As fraturas tipo B são aquelas por separação (distração), com a ruptura podendo ocorrer através das estruturas posteriores ou anteriores (p. ex. fratura de Chance). As fraturas tipo C representam o resultado de uma força rotacional (p. ex. fraturas-luxações com um componente rotatório). Cada tipo é dividido em subgrupos de gravidade crescente. A probabilidade de déficit neurológico aumenta nos subgrupos mais altos.³⁵

A classificação e pontuação da gravidade das lesões toracolombares, proposta por Vaccaro,⁴⁸ parece estar mais adaptada à prática clínica e baseia-se em três categorias de análise: achados radiográficos (fratura por compressão – 1 ponto; componente da fragmentação ou angulação lateral – 1 ponto; lesão por distração – 2 pontos; lesão translacional/rotacional – 3 pontos), estado neurológico (intacto – 0 ponto; lesão radicular – 2 pontos, lesão completa da medula espinhal – 2 pontos, lesão incompleta da medula espinhal – 3 pontos, síndrome da cauda equina – 3 pontos) e integridade do complexo ligamentar posterior (intacta – 0 ponto, indeterminada – 2 pontos, lesão definitiva – 3 pontos). Se a soma dos escores for ≤ 3 , não há necessidade de cirurgia; se =4, a decisão depende do profissional; se ≥ 5 , os pacientes são candidatos à cirurgia.⁴⁸ A eficácia clínica deste algoritmo ainda depende de avaliação prospectiva.²⁶

As indicações absolutas para intervenção cirúrgica são déficit neurológico progressivo com lesão compressiva, lesão ligamentar significativa e luxação. As indicações relativas seriam deformidade inaceitável e dor refratária.

Quando operar?

Não há consenso na literatura em relação ao intervalo mais propício para realizar a cirurgia. Estudos experimentais e clínicos sugerem que a descompressão neural precoce, executada nas primeiras 8 horas pós-trauma melhora o desfecho neurológico em longo prazo.^{18,19} Entretanto, outros estudos demonstraram que a cirurgia precoce aumentou a morbidade pós-operatória, devido às complicações, provavelmente pela vulnerabilidade da coluna lesionada.^{17,54} Trabalhos recentes são favoráveis à cirurgia precoce por anteciparem o processo de reabilitação e, dessa forma, reduzirem as taxas de morbidade.^{1,39} Em um estudo comparativo entre tratamento cirúrgico nas primeiras 72 horas *versus* tratamento cirúrgico após 5 dias, não houve diferença significativa quanto à evolução pós-operatória segundo a classificação ASIA, nem quanto à função motora entre os dois grupos.⁴⁸ Outro estudo concluiu que a cirurgia nas primeiras 72 horas pode ser executada com segurança sem aumentar a morbidade e as complicações.¹⁹ A principal crítica a esse estudo é que o tempo de 72 horas após a lesão já é muito tardio para ser considerada abordagem precoce, dessa forma os resultados podem não ter sido estatisticamente diferentes.

Recente meta-análise estudou o desfecho evolutivo em 1687 pacientes com LM aguda.³³ Neste estudo, os pacientes submetidos nas primeiras 24 horas à descompressão medular evoluíram melhor do que aqueles tratados conservadoramente ou operados tardiamente. Esta conclusão não foi obtida no subgrupo de pacientes com LMs completas.

O papel da cirurgia precoce em pacientes com lesão completa (ASIA grau A) é discutível, considerando o prognóstico reservado desses pacientes. Enquanto muitos cirurgiões operam com o intuito de estabilizar a coluna, tal procedimento é usualmente postergado para um intervalo tardio. Poucos trabalhos mostraram benefícios da cirurgia precoce nesse grupo específico de pacientes.⁴⁹

Em 2010, uma pesquisa envolvendo cirurgiões de coluna mostrou que a maioria (mais que 80% dos 971) prefere a realização de tratamento cirúrgico precoce, dentro das primeiras 24 horas.²⁰

PROGNÓSTICO

A taxa de mortalidade após TRM varia de 4 a 20%.⁴⁵ Os principais fatores determinantes da mortalidade são: idade do paciente, nível da lesão, gravidade da LM subsequente, co-morbidades associadas e gravidade das lesões sistêmicas.⁴² Quando comparado às lesões envolvendo as medulas torácica ou lombar, os pacientes com lesões nas vértebras C1 a C3 possuem risco de morte aumentado em até 6,6 vezes. Naqueles com lesões nas vértebras C4 e C5, este risco é aumentado em até 2,5 vezes, enquanto em pacientes com lesões das vértebras cervicais baixas, o risco comparativo é aumentado em até 1,8 vezes.¹⁵ Em geral, os pacientes que sofreram TRM têm a expectativa de vida reduzida.

A recuperação motora depende da gravidade da lesão inicial e do nível do comprometimento medular.⁵⁰ As maiores taxas de recuperação motora são observadas nos pacientes com lesão incompleta, sem co-morbidades significativas, complicações cirúrgicas ou infecção.¹⁷ No grupo dos pacientes com lesão completa ASIA A, menos de 15% evoluem com melhora significativa e menos de 10% terão certa capacidade de deambular após um ano.⁵⁰ Entre os pacientes com lesão ASIA B, 54% evoluem com recuperação funcional para ASIA C ou D, e 40% recuperam certa habilidade para se locomover. A locomoção independente é possível em 62% dos pacientes com ASIA C e 97% dos pacientes com ASIA D. O tempo de recuperação ocorre geralmente no intervalo de seis meses em pacientes com lesão incompleta.⁵² O prognóstico dos pacientes com LM melhora com o atendimento imediato e a reeducação funcional precoce em centros especializados.

BIBLIOGRAFIA

1. ALBERT, T. J.; KIM, D. H. Timing of surgical stabilization after cervical and thoracic trauma. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves. *J Neurosurg Spine*, v. 3, p. 182-190, 2005.
2. AMBROZAITIS, K.V. et al. Pathophysiology of acute spinal cord injury. *Medicina (Kaunas)*, v. 42, 2006.

3. AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION. *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury*: American Spinal Injury Association, Chicago, 2002.
4. BACHULIS, B. L. W. et al. Clinical indications for cervical spine radiographs in the traumatized patient. *Am J Surg.*, v. 153, p. 473, 1987.
5. BAGNALL, A. M. et al. Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 23, n. 1, 2008.
6. BERNE, J. D. et al. Value of complete cervical helical computed tomographic scanning in identifying cervical spine injury in the unevaluable blunt trauma patient with multiple injuries: a prospective study. *J Trauma*, v. 47, n. 5, p. 896-902, 1999.
7. BRACKEN, M. B. et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.*, v. 76, n. 1, p. 23-31, 1992.
8. BRACKEN, M. B. et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA*, v. 277, n. 20, p. 1597-1604, 1997.
9. BRACKEN, M. B. et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg.*, v. 89, n. 5, p. 699-706, 1998.
10. BRACKEN, M. B.; Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 18, n. 1, jan. 2012.
11. CLARK, W. M. et al. Twelve significant signs of cervical spine trauma. *Skeletal Radiol*, v. 2, p. 201-205, 1979.

12. DAFFNER, R. H. et al. Imaging for evaluation of suspected cervical spine trauma: a 2-year analysis. *Injury*, v. 37, n. 7, p. 652-658 jul., 2006.
13. DENIS, F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 8, p. 817-831, 1983.
14. DEMAEREL, P. Magnetic resonance imaging of spinal cord trauma: a pictorial essay. *Neuroradiology*, v. 48, p. 223-232, 2006.
15. DeVIVO, M. J. et al. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med.*, v. 149, p. 1761-1766, 1989.
16. ECK, J. C.; NACHTIGALL, D.; HUMPHREYS, S. C; HODGES, S.D. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* v. 31, n. 9, p. 250-253, abr. 2006.
17. FAILLI, V. et al. Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections. *Brain*, v. 135, p. 3328-3250, 2012.
18. FEHLINGS, M. G; PERRIN, R. G. The role and timing of early decompression for cervical spinal cord injury: update with a review of recent clinical evidence. *Injury*, v. 36, 13-26, 2005. 2 Suplemento.
19. FEHLINGS, M. G. ; PERRIN, R. G. The timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of recent clinical evidence. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 31, p. 28-35, 2006.
20. FEHLINGS, M. G. et al. Current practice in the timing of surgical intervention in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 35, p. 166-173, 2010.
21. GONZALEZ, R. P. et al. Clinical examination in complement with computed tomography scan: an effective method for identification of cervical spine injury. *J Trauma*, v. 67, p. 1297-12304, 2009.

22. GRANT, G. A. et al. Risk of early closed reduction in cervical spine subluxation injuries. *J Neurosurg.*, v. 90, p. 13-18, 1999.
23. HALPERN, C. H. et al. Clearance of the cervical spine in clinically unevaluable trauma patients. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 35, p. 1721-1728, 2010.
24. HAMILTON, M. G. et al. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: A review. *Neurosurgery*, v. 34, n. 2, p. 280-296, 1994.
25. HARRIS, M. B.; WAGUESPACK, A. M.; KRONLAGE, S. Clearing cervical spine injuries in polytrauma patients: is it really safe to remove the collar? *Orthopedics*, v. 20, p. 903-907, 1997.
26. HARROP, J. S. et al. Intrarater and interrater reliability and validity in the assessment of the mechanism of injury and integrity of the posterior ligamentous complex: a novel injury severity scoring system for thoracolumbar injuries. Invited submission from the Joint Section Meeting On Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2005. *J Neurosurg Spine*, v. 4, n. 2, p. 118-122, 2006.
27. HEIDEN, J. S. et al. Management of cervical spinal cord trauma in Southern California. *J Neurosurg.*, v. 43, n. 6, p. 732-736, 1975.
28. HOFFMAN, J. R. et al. Validity of a set of clinical criteria to rule out injury to the cervical spine in patients with blunt trauma. National Emergency X-Radiography Utilization Study Group. *N Engl J Med.*, v. 343, p. 94-99, 2000.
29. HURLBERT, R. J. et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, v. 72, p. 93-99, 2013.
30. ISHIDA, Y.; TOMINAGA, T. Predictors of neurologic recovery in acute central cervical cord injury with only upper extremity impairment. *Spine (Phila Pa 1976)* v. 27, p. 1652-1658, 2002.

31. JANSSEN, L.; HANSEBOUT, R. R. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. *A review. Spine (Phila Pa 1976)*, v. 14, p. 23-32, 1989.
32. JIA, X. et al. Critical care of traumatic spinal cord injury. *J Intensive Care Med.*, v. 28, 2013.
33. LA ROSA, G. et al. Does early decompression improve neurological outcome of spinal cord injured patients? Appraisal of the literature using a meta-analytical approach. *Spinal Cord.*, v. 42, 2004.
34. LU, K.; LEE, T. C.; CHEN, H. J. Closed reduction of bilateral locked facets of the cervical spine under general anaesthesia. *Acta Neurochir (Wien)*, v. 140, 1998.
35. MAGERL, F. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J*, v. 3, 1994.
36. MORSE, S. D. Acute central cervical spinal cord syndrome. *Ann Emerg Med*, v. 11, 1982.
37. NATAL, M. R. C.; TEIXEIRA, A. A.; SANTOS, G. V. Alterações traumáticas da coluna vertebral. In: FERNANDES, J. L.; MACIEL JÚNIOR, F. *Coluna Vertebral*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. (Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem).
38. NICHOLS, C. G.; YOUNG, D. H.; SCHILLER, W. R. Evaluation of cervico-thoracic junction injury. *Ann Emerg Med.*, v. 16, 1987.
39. PAPADOPOULOS, S. M. et al. Immediate spinal cord decompression for cervical spinal cord injury: feasibility and outcome. *J Trauma*, v. 52, p. 323-332, 2002.
40. PAYER, M.; SCHMIDT, M. H. Management of traumatic bilateral locked facets of the subaxial cervical spine trauma. *Contemp Neurosurg*, v. 27, p. 1-3, 2005.

41. SCHONFELD, A. J. et al. Patient demographics, insurance status, race, and ethnicity as predictors of morbidity and mortality after spine trauma: a study using the National Trauma Data Bank. *Spine J*, v. 13, p. 1766-1773, 2013.
42. SCHONFELD, A. J. et al. Computed tomography alone versus computed tomography and magnetic resonance imaging in the identification of occult injuries to the cervical spine: a meta-analysis. *J Trauma*, v. 68, p. 109, 2010.
43. SECTION ON DISORDERS OF THE SPINE AND PERIPHERAL NERVES OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS AND THE CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, v. 50, p. 58-62, 2002a.
44. SECTION ON DISORDERS OF THE SPINE AND PERIPHERAL NERVES OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS AND THE CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS. Initial closed reduction of cervical spine fracture-dislocation injuries. *Neurosurgery*, v. 50, p. 44-50, 2002b.
45. SEKHON, L. H; FEHLINGS, M. G. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 26, p. 2-12, 2001.
46. STEVENS, R. D. et al. Critical care and perioperative management in traumatic spinal cord injury. *J Neurosurg Anesthesiol*, v. 15, p. 215-229, 1997.
47. VACCARO, A. R. et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 22, p. 2609-2613, 1997.
48. VACCARO, A. R. et al. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of

- the posterior ligamentous complex and neurologic status. *Spine*, v. 30, p. 2325-2333, 2005.
49. VALE, F. L. et al. Combi-ned medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg*, v. 87, p. 239-246, 1997.
 50. VAN MIDDENDORP, J. J. et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet*, v. 377, p. 1004-1010, 2011.
 51. WAGNER, F. C.; CHEHRAZI, B. Early decompression and neurological outcome in acute cervical spinal cord injuries. *Neurosurg*, v. 56, p. 699, 1982.
 52. WATERS, R. L. et al. Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 75, p. 306-311, 1994.
 53. WATERS, R. L. et al. Profiles of spinal cord injury and recovery after gunshot injury. *Clin Orthop*, v. 267, p. 14-21, 1991.
 54. WILMOT, C. B.; HALL, K. M. Evaluation of the acute management of tetraplegia: conservative versus surgical treatment. *Paraplegia*, v. 24, p. 148-153, 1986.

SIRINGOMIELIA – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

José Arnaldo Motta de Arruda

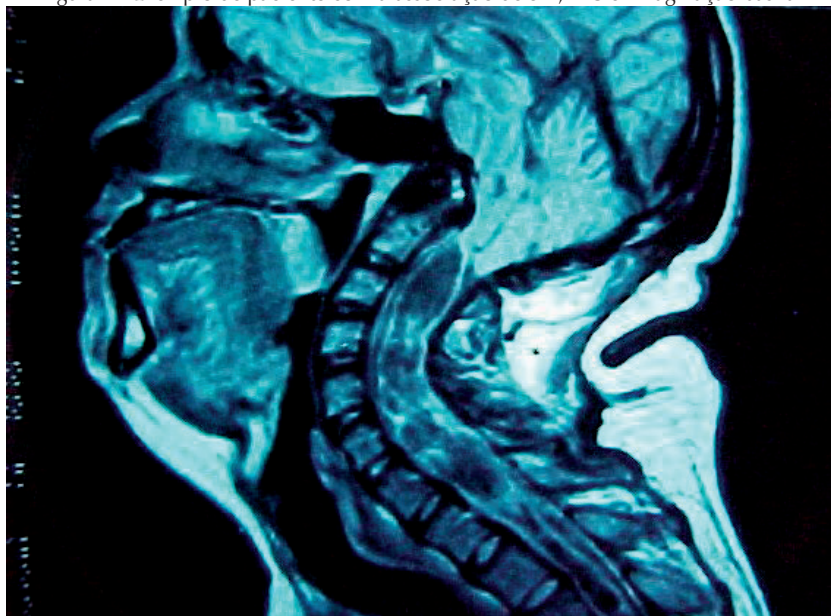
INTRODUÇÃO

A siringomielia excepcionalmente constitui-se em uma doença única. Geralmente é secundária a alterações da circulação líquórica no nível da medula espinhal ou na transição do rombencéfalo com a medula. Como exemplo dessas alterações podemos citar a malformação de Chiari que se associa à siringomielia em até 80% dos casos, em algumas séries da literatura médica.^{4,44,49}

A siringomielia (SM) e a malformação de Chiari (MC) são duas síndromes com diversos sinais e sintomas, alguns comuns e outros que diferem nas duas condições. O estudo dessas doenças, quando associadas, assim como ocorre com as alterações ósseas da transição occipitocervical (ex: invaginação basilar), faz com que o examinador se depare com um grande número de sinais e sintomas, o que torna mais difícil a análise dos resultados do tratamento dessas condições. A SM e MC parecem não se constituir de síndromes únicas, pois apresentam o acometimento associado a uma gama variável de elementos neurais o que dificulta ainda mais a abordagem do problema. Encontra-se na literatura uma grande variedade de formas de tratamento da siringomielia associada à malformação de Chiari baseadas em diversas teorias que tentam explicar a formação, manutenção e progressão da cavidade siringomiélica. A multiplicidade de possibilidades terapêuticas alicerçadas em teorias diversas demonstra que existem várias questões a

serem respondidas para que se possa ter um melhor entendimento do problema. Questões como qual das duas síndromes se beneficia mais com o tratamento cirúrgico; quais sinais e sintomas melhoraram ou desaparecem com o tratamento empregado; qual tipo de cirurgia é consistente com a fisiopatologia das síndromes; como tratar os pacientes com a tão frequente associação de siringomielia, impressão basilar e malformação de Chiari. Essas questões devem ser solucionadas para que se possa analisar com segurança os resultados das diversas séries.

Figura 1 - Exemplo de paciente com a associação de SM, MC e Invaginação basilar



Fonte: Elaborada pelos autores.

Histórico

A primeira descrição de cavitação na medula foi, muito provavelmente, a de Charles Estiègne, que viveu entre 1503 e 1564. O primeiro a usar o termo siringomielia para designar as cavitações da medula, foi Charles Prosper Ollivier d'Anger, citado por Sarnat.⁵⁸ A primeira definição da síndrome clínica da siringomielia é creditada a Schultz, que, em 1882, fez a correlação clinicopatológica entre os cistos da medula e a sintomatologia clínica, enfatizando particularmente a redução da sensibilidade para dor e temperatura. A descrição em detalhes da apresentação clínica da siringomielia é, porém, creditada a Gowers, que, em 1886, descreveu a síndrome (Schliep).⁵⁹ A primeira descrição de um IV ventrículo alongado com herniação das tonsilas cerebelares associada com siringomielia foi feita pelo escocês John Cleland em 1883.¹⁸ Coube ao austríaco Hans von Chiari,²⁰ em 1891, a descrição de três anomalias do rombencéfalo que têm como epônimo o seu nome. Chiari fez menção ao trabalho pioneiro de Cleland. Julius Arnold, em 1984, descreveu um caso de herniação cerebelar que na verdade tratava-se de um caso de malformação tipo II de Chiari. Arnold não citou a contribuição pioneira de Cleland.¹⁸

Mais de um século após a descrição de Chiari de 1891, tem-se tentado fazer justiça a Cleland, denominando a malformação do rombencéfalo de malformação de Cleland-Arnold-Chiari ou, simplesmente, malformação de Chiari, expressão utilizada neste trabalho.

Classificação da Siringomielia

Barnett e Rewcastle⁹ definiram a cavidade siringomiélica como uma cavitação da medula revestida principalmente por tecido glial, o que permitiria, baseados nesta definição, a inclusão no grupo da siringomielia de cistos medulares parcialmente revestidos por epêndima, colágeno e até mesmo células neoplásicas.⁶⁶

O termo siringohidromielia foi introduzido na literatura por

Ballantine et al.⁶ na tentativa de unir os dois termos. A tendência atual é a de não fazer distinção entre siringomielia e hidromielia.^{10,25}

Neste capítulo, o termo siringomielia é usado para designar cavitação medular, já que a diferenciação siringohidromielia pressupõe o estudo histopatológico da cavidade, o que não é realizado quando se propõe o tratamento de pacientes com síndrome siringomiélica, uma vez que os tratamentos modernos se baseiam na resolução da dissociação pressórica craniomedular, não sendo exequível o exame histopatológico da cavidade.

Recentemente, os novos conhecimentos obtidos através da cinerressonância nuclear magnética⁵² e os achados anatomopatológicos da siringomielia⁴⁴ fazem necessária uma revisão das classificações das cavidades medulares baseada não só na patogênese mas também na hidrodinâmica e na anatomia patológica da siringomielia, conforme a descrição a seguir:

Siringomielia comunicante com o IV ventrículo

Constitui cerca de 10% dos casos de siringomielia.⁴⁷ Geralmente a cavidade medular comunica-se com os 4 ventrículos cerebrais dilatados e comporta-se como um V ventrículo. Essas cavidades, quando congênitas, podem comunicar-se com lesões caudais como mielomeningoceles ou ser decorrentes de processos hidrocefálicos pós-meningites ou pós-hemorragias. As grosseiras malformações de Chiari com hidrocefalia também podem levar à formação desse tipo de cavidade medular. No exame histopatológico, as siringomielias comunicantes aparecem como dilatações do canal central da medula, envoltas, total ou parcialmente, por epêndima.⁴⁴

Siringomielia não comunicante com o IV ventrículo

As dilatações do canal central da medula sem comunicação com o IV ventrículo estão associadas a um bloqueio da circulação do líquido cefalorraquiano no nível do forame magno ou em qualquer nível abaixo.⁶³ Essa é a forma mais comum da siringomielia sendo

esse bloqueio o fator etiológico responsável por mais de 50% dos casos.⁴⁷ O exemplo mais comum de bloqueio, no nível do forame magno, é a malformação de Chiari associada ou não à impressão basilar. As aracnoidites basais inflamatórias, químicas ou traumáticas, as compressões extra medulares e a síndrome da medula ancorada são outros exemplos de fatores causais de siringomielia não comunicante. Ao exame histológico, a siringomielia não comunicante apresenta extensas áreas com perda da camada ependimária, formação de septos intracanaliculares e dissecação de cavidades paracentrais no parênquima medular. Essas dissecações no parênquima ocorrem preferencialmente no quadrante dorso lateral da medula, podendo estender-se até a superfície e comunicar-se com o espaço subaracnoideo.⁴⁵

Cavitações primárias do parênquima medular

Essas cavitações medulares não se comunicam com o canal central da medula ou com o IV ventrículo e são responsáveis por menos de 10% dos casos de siringomielia.⁴⁷ Os principais fatores causais são o trauma, isquemias e hemorragias no parênquima medular. Como mecanismos de formação da cavidade na medula, tem-se a cavitação pós-necrótica e a mielomalácia acrescidas do mesmo mecanismo de formação das siringomielias não comunicantes, ou seja, a aracnoidite, no período logo posterior à agressão inicial à medula, provoca bloqueio da circulação regional do líquido cefalorraquiano forçando esse líquido a passar do espaço subaracnoideo para os espaços intersticiais medulares.²¹ As cavitações primárias do parênquima são revestidas por glia ou tecido fibroglial com vários graus de necrose, neuronofagia e degeneração Waleriana.⁴⁴

Cavitações atróficas (Siringomielia *Ex Vacuo*)

Alterações degenerativas associadas à atrofia da medula podem levar à formação de microcistos, septações intramedulares e dilatações localizadas do canal central da medula. Essas cavidades

atróficas não se propagam, provavelmente por não apresentarem um mecanismo de enchimento da cavidade, e serem causadas por perda de tecido medular.⁴⁴

Siringomielia associada a tumores intramedulares

O fluido nesse tipo de siringomielia é amarelado e proteínico, geralmente resultado da secreção tumoral, ou mesmo pós-hemorrágico. A formação da cavidade pode ter a contribuição de um bloqueio do líquido cefalorraquiano, pelo mesmo mecanismo das siringomielias não comunicantes. As paredes do cisto são revestidas por tecido glial ou neoplásico.⁴⁴ Os tumores mais comumente associados à siringomielia são osependimomas e os hemangioblastomas.⁵⁶

Siringomielia idiopática

São denominadas siringomielias idiopáticas, o pequeno grupo de cavitações medulares que desafiam os métodos diagnósticos para classificá-las etiologicamente.

Resumidamente, esta é a classificação das siringomielias utilizada neste capítulo:

1 - Siringomielia comunicante com o IV ventrículo.

2 - Siringomielia não comunicante com o IV ventrículo.

2a - Por bloqueio do líquido cefalorraquidiano no nível do forame magno.

2b - Por bloqueio do líquido cefalorraquidiano no nível medular.

3 - Cavitações primárias do parênquima medular.

4 - Cavitações atróficas da medula – Siringomielia *Ex Vacuo*.

5 - Siringomielia associada a tumores intramedulares.

6 - Siringomielia idiopática.

Apresentamos a seguir a classificação da malformação de Chiari, uma vez que o tratamento da SM e da MC frequentemente

estão associadas.

MOUFARRIJ e AWAD⁴⁷ propuseram uma nova classificação da malformação de Chiari que é apresentada a seguir:

Chiari Tipo I – Herniação do rombencéfalo (tonsilas e parte do tronco cerebral), sem mielomeningocele

Tipo Ia – Congênita.

Tipo Ib – Adquirida (aracnoidite; derivação lomboperitoneal; punções lombares repetidas; de novo).

Chiari Tipo II – Herniação do rombencéfalo com mielomeningocele lombar.

Chiari Tipo III – Herniação do rombencéfalo com encefalocele occipitocervical.

Cada uma das categorias pode ser subdividida de acordo com a presença ou não de siringomielia.

Epidemiologia da Siringomielia e da Malformação de Chiari

A siringomielia é doença pouco frequente. Segundo BARNETT et al.,⁹ haveria uma prevalência de 8,4 casos por 100.000 habitantes.

Wilson, em 1940, apresentou a frequência de 1,6% das admissões do Hospital Nacional, *Queen Square*, como sendo casos de siringomielia. Poser, em 1956, afirmou que 1% das suas internações, no Instituto Neurológico de Nova York, era devido à siringomielia comunicante.⁵⁹

Schliep⁵⁹ e Mancall e McCormick³⁹ afirmaram que a siringomielia é mais comum no sexo masculino, fato que não foi comprovado na maioria das séries da literatura.^{4,32,49}

Embora a siringomielia tenha sido considerada uma doença degenerativa restrita a adultos,³⁸ os métodos de imagem atuais mostram que a siringomielia pode ocorrer em todas as idades.

Milhorat et al.,⁴⁵ baseados na observação de 364 pacientes sintomáticos com malformação de Chiari tipo I, afirmaram que essa malformação ocorre esporadicamente, podendo, no entanto, ser

transmitida geneticamente em algumas famílias.

Barkovich et al.,⁷ baseados em ressonância nuclear magnética, classificaram as ectopias das tonsilas cerebelares. Os autores concluíram que a herniação das amígdalas até 3 mm abaixo do forame magno teria um caráter benigno. Cavender e Schmidt III,¹ extrapolando os dados do trabalho de Barkovich et al.,⁷ estimaram a prevalência de ectopia cerebelar em aproximadamente 3,5% da população.

Elster e Chen,²⁴ afirmaram que a siringomielia está associada a malformação de Chiari em 40% dos casos. OAKES⁴⁹ estimou que a siringomielia estaria presente em 75% dos pacientes com Chiari tipo I e em até 88% dos pacientes com malformação de Chiari tipo II.

Fisiopatologia da Siringomielia e da Malformação de Chiari

Na formação manutenção e progressão da siringomielia, as malformações ósseas no nível da transição occipitocervical e a ectopia das tonsilas cerebelares constituem o substrato anatômico para o desenvolvimento da cavitação da medula.

Entre as alterações ósseas que frequentemente acompanham a siringomielia, uma das mais comuns é a invaginação basilar (IB) que consiste numa invaginação da base do crânio dando a impressão de que a coluna cervical estaria sendo empurrada para o interior da cavidade craniana. Doenças como osteíte deformante ou doença de Paget, osteomalácia, osteogênese imperfeita, cretinismo, entre outras, causam amolecimento ósseo que poderia levar à invaginação basilar.

Outras malformações ósseas da transição craniovertebral, que podem acompanhar a siringomielia, são a assimilação do atlas, o atlas bífido, a platibasia a síndrome de Klippel-Feil, os ângulos cranianos basais alargados e o clivo curto.

Para a patogênese da malformação de Chiari, certamente a malformação da transição occipitocervical que mais comumente acompanha a siringomielia, há várias teorias.

Sarnat⁵⁸ agrupou essas teorias para explicar a malformação de Chiari em quatro grupos principais:

A primeira teoria a ser analisada é a que defende a ideia de que

a tração progressiva da junção bulbo cervical como consequência do ancoramento caudal da medula em crescimento, é a causa da malformação de Chiari.

A siringomielia é frequentemente associada à espinha bífida.⁵⁸ A medula nos casos de mielomeningocele geralmente está ancorada ao mesoderma no local da espinha bífida. Como o canal espinhal cresce mais rapidamente que a medula, e como o cone medular está no nível da quarta vértebra lombar no momento do nascimento e no nível de L1-L2 ao final do crescimento linear, haveria uma importante tração no sentido craniocaudal, se houvesse ancoramento da medula. Sarnat chamou atenção para o fato de que as raízes cervicais em pacientes com malformação de Chiari, frequentemente têm sentido oblíquo rostral logo ao sair da medula, sugerindo importante tração de todo neuro-eixo no sentido caudal. Friede e Boltshauser²⁹ lembraram que a fixação da medula pode ocorrer sem que exista malformação de Chiari, e que o ancoramento medular não explicaria as displasias intrínsecas do tronco cerebral e do cerebelo, frequentemente encontradas nesses doentes. Goldstein e Kepes,³¹ não conseguiram reproduzir experimentalmente a herniação do rombencéfalo para o canal cervical em animais nos quais havia sido feita a fixação da medula.

A segunda teoria proposta para a patogênese da malformação de Chiari, segundo Gardner,³⁰ defende a presença de um cone de pressão no sentido craniocervical levando à herniação das estruturas do rombencéfalo pelo forame magno. A hidrocefalia, a estenose do aqueduto cerebral, decorrentes de gliose, levariam a uma fossa posterior pequena que, por sua vez, seria a causa da herniação do cerebelo e das estruturas do tronco cerebral como consequência da pressão exercida pelo líquido cefalorraquiano. No entanto, a maioria das crianças com malformação de Chiari não apresentam estenose de aqueduto. A malformação, segundo Bell et al.,¹¹ pode ser encontrada em um período fetal antes do desenvolvimento do plexo coróide, quando ainda não existe hidrocefalia.

A terceira teoria para explicar a patogênese da malformação de Chiari é a que responsabiliza o trauma de parto. Williams⁷⁰ propôs que

a hérnia das tonsilas cerebelares poderia ter o seu início no segundo estágio do trabalho de parto. Ainda segundo Williams, a violenta compressão do encéfalo causada pelo cavalgamento dos ossos parietais poderia levar à impactação das tonsilas cerebelares no nível do forame magno, principalmente nos casos em que o crânio e o encéfalo não retornassem prontamente à situação de formato e pressão normais.

A presença de malformação de Chiari em fetos de 14 a 24 semanas de gestação, segundo Bell et al.,¹¹ a associação de displasias do tronco cerebral e a desorganização do córtex cerebelar fazem com que a teoria do trauma de parto para a gênese da malformação de Chiari seja pouco provável.⁵⁸

A quarta teoria para explicar a patogênese da malformação de Chiari é a que defende a malformação primária do tronco cerebral e do cerebelo. Daniel e Strich²² propuseram que a malformação de Chiari seria decorrente de uma formação incompleta ou ausente da flexura pontina que resultaria num tronco cerebral alongado, fazendo protusão para o canal cervical.

Müller e O'rahilly,⁴⁸ apresentaram a teoria da malformação primária do basicrânio para explicar a malformação de Chiari. A causa da herniação do cerebelo para o canal cervical seria uma falta de sintonia entre um condrocânio hipoplásico que não se desenvolveu satisfatoriamente e o cerebelo com seu grande desenvolvimento no final da gravidez, quando a maioria das outras estruturas do sistema nervoso já estão formadas.

Marin-padilla e Marin-padilla,⁴⁰ administraram vitamina A à *hamsters* grávidas e, como consequência, os animais recém-nascidos apresentaram o basicondocrânio mais curto que o normal, basicamente às custas do basioccipital, com a fossa posterior muito pequena. As protusões do bulbo e do cerebelo foram semelhantes às da malformação de Chiari. A flexura pontina estava diminuída e a flexura cervical bastante acentuada devido à elevação lordótica do basicondocrânio.

O desenvolvimento do basicrânio constituído pelo clívus, côndilos occipitais e escama occipital e da junção craniovertebral composta pelo atlas, eixo e seus ligamentos envolve os quatro somitos

occipitais caudais e os dois primeiros somitos cervicais.⁴²

Clinicamente, aproximadamente 70% dos pacientes com malformação de Chiari tipo I apresentam anomalias da base do crânio,⁶⁵ como clívus curto, ângulos basais aumentados, impressão basilar, assimilação do atlas e/ou do eixo, fusão de vértebras cervicais, atlas bífido etc. Essas anomalias ósseas resultam frequentemente em uma fossa posterior pequena e anomalias da junção craniovertebral.

A segmentação correta das células dos esclerótomos derivados dos 4 somitos occipitais e dos 2 somitos cervicais é vital para o desenvolvimento normal do embrião, e é provavelmente regulado por genes que vão induzir a essa segmentação.⁶² O gene Pax-1, como demonstrado por Barnes et al.,⁸ é importante na segmentação dos somitos e na diferenciação adequada dos esclerótomos. Os autores demonstraram a disfunção do gene Pax-1 em modelos de malformações vertebrais teratogênicas em que foram usados como agentes o calor e o ácido valproico.

Os diversos relatos de famílias com malformação de Chiari tipo I, com ou sem siringomielia associada, fazem com que uma base genética para essa doença seja muito provável.^{17,45,72} A agregação familiar é uma das características das doenças que têm um traço genético na sua patogênese. Speer et al.⁶² apresentaram evidências de agregação familiar de malformação de Chiari tipo I com ou sem siringomielia associada, estabelecendo que deve haver um componente genético nessa malformação em pelo menos um subgrupo de famílias. Os autores não evidenciaram casos isolados de siringomielia familiar, sugerindo que siringomielia familiar seria melhor classificada como malformação de Chiari familiar com siringomielia associada.

Fischer et al.²⁶ e Welch et al.⁶⁸ descreveram séries de pacientes nos quais a malformação de Chiari tipo I ocorreu vários anos após a colocação de sistema de drenagem lomboperitoneal do líquido cefalorraquiano. Na avaliação inicial, esses pacientes não tinham hérnia das amígdalas cerebelares, podendo-se presumir que o gradiente de pressão através do forame magno, criado pela válvula lomboperitoneal, levou à herniação das tonsilas.

A teoria hidrodinâmica proposta por Gardner et al.³⁰ defende

que a não abertura dos forames de Luschka e Magendie, causaria hidrocefalia fetal com possível herniação das tonsilas cerebelares pelo forame magno. Dessa maneira, a MC provocaria dificuldade ainda maior para saída do líquido. O pulso arterial do plexo coroide, transmitido ao líquido, produziria o efeito de martelo d'água no canal central da medula, levando à formação, manutenção e expansão da SM.

Bernard Williams⁷¹ propôs a teoria da dissociação pressórica crânio-espinhal. Ao observar que cavidades siringomiélicas isoladas dos ventrículos podem aumentar progressivamente. Williams fez a medição simultânea das pressões ventricular e subaracnoidea em 37 pacientes com SM e anomalias da transição occipitocervical, que não haviam sido operados, demonstrando que havia importante diferença entre ambas.

Ball e Dayan,⁵ afirmaram que a siringomielia seria causada pela dissecação da medula pelo líquido, através dos espaços perivasculariais de Virchow-Robin.

ABOULKER defendeu que a cavitação medular ocorreria sem relação com o canal central da medula. A passagem do líquido para o interior da medula se faria através do parênquima edemaciado ou seguindo o trajeto das raízes dorsais.¹

Oldfield et al.⁵⁰ utilizaram a cinessonância nuclear magnética e a ultrassonografia transoperatória para estudar a anatomia e a dinâmica das tonsilas cerebelares herniadas e a dinâmica do líquido no interior da cavidade siringomiélica e no espaço subaracnoideo. Os autores concluíram que, quando o cérebro se enche de sangue durante a sístole, uma onda de pressão sistólica é transmitida ao líquido cefalorraquiano intracraniano que, em indivíduos normais, é acomodada pelo movimento súbito do líquido das cisternas basais para as porções superiores do canal espinhal. Quando existe obstrução ao rápido movimento do líquido no nível do forame magno, as tonsilas cerebelares que impactam o espaço subaracnoideo posteriormente movem-se para baixo a cada pulso sistólico, funcionando como um pistão no nível do líquido cefalorraquiano espinhal que se encontra parcialmente isolado. Esse mecanismo seria responsável pela formação e progressão da siringomielia ao forçar o líquido para o interior da medula através dos espaços inters-

ticiais e perivasculares como observado por Ball e Dayan⁵ e Aboulker¹.

Iskandar et al.³⁵ apresentaram as observações que fizeram em cinco pacientes com siringomielia sem hérnia de tonsilas cerebelares. Todos os pacientes foram submetidos à investigação, não sendo evidenciado tumor, aracnoidite ou disrafismos espinhais. Nos cinco pacientes, procedeu-se à descompressão craniovertebral com melhora significativa de seus sinais e sintomas e diminuição da cavidade medular. Esses pacientes foram “classificados” como Chiari Zero. Provavelmente eles apresentam um mecanismo de descida e subida das tonsilas na dependência do decúbito do paciente como observado por Silva et al.⁶¹

As diversas teorias para explicar a formação, aumento e manutenção das cavidades medulares, não são excludentes. Essas teorias se complementam e ajudam no entendimento de diversos aspectos e etiologias da doença.

Quadro Clínico da Siringomielia

No passado, a SM era tida como uma doença degenerativa de caráter progressivo. Com o melhor entendimento da fisiopatologia das cavitações medulares, a possibilidade de sustar o progresso da doença passou a ser o objetivo principal do tratamento.²⁸ A síndrome siringomiélica é caracterizada por dissociação sensitiva, distúrbio de neurônio motor inferior, principalmente das porções distais dos membros superiores e do tronco, comprometimento das funções dos tractos longos e desordens tróficas da pele.⁵⁹ Em alguns casos, o quadro é acompanhado desde o início por paraparesia, escoliose e artropatias.²⁷

Os achados clínicos dependem da extensão e localização da cavidade medular, assim como do efeito que certas patologias associadas podem causar ao tecido nervoso, em particular, as alterações relacionadas com a malformação de Chiari, que serão particularmente analisadas a seguir.

A cavitação medular na SM tem preferência pelo terço inferior da medula cervical, particularmente pela base da porção anterior, estendendo-se à porção central da substância cinzenta e à comissura anterior

da medula.³⁹ Como consequência dessa localização, ocorre a interrupção do cruzamento das fibras espinotalâmicas, responsáveis pela transmissão da sensibilidade térmica e dolorosa, ocasionando a abolição dessas modalidades sensitivas com preservação da sensibilidade tátil, vibratória e de noção de posição segmentar, já que os cordões posteriores estão poupados, pelo menos no início da doença. Essa dissociação sensitiva é chamada de dissociação termoalgésica da sensibilidade.

O início da doença pode ser insidioso, sendo os sintomas, muitas vezes, descobertos acidentalmente, devido a queimaduras ou dificuldade para realizar tarefas simples como costurar e escrever. Outras vezes, a doença é precipitada por esforço intenso, como uma crise de tosse paroxística, geralmente acompanhada de cefaleia, como foi descrito por Williams.⁶⁹ O curso da doença, embora extremamente variável, é crônico na maioria dos casos.²⁵ Podem ocorrer evoluções com longos períodos estacionários, outras vezes há intercalação dos períodos estacionários com os períodos de evolução rápida ou intermitente, o último constituindo cerca de 45% dos casos.⁵⁹ Em um pequeno número de pacientes, pode até mesmo haver remissão espontânea da doença.⁵⁷

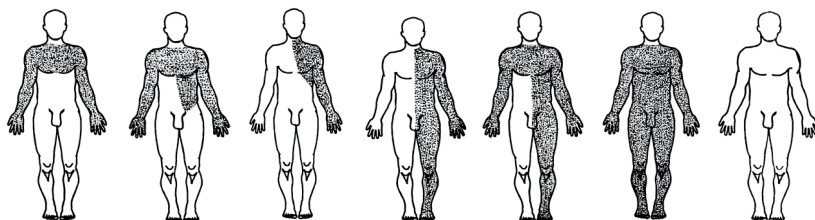
No caso típico da SM, a perda da sensibilidade termoalgésica que se constitui no mais característico sintoma da doença, se localiza no membro correspondente ao lado da lesão, ou com maior frequência bilateralmente, assumindo o formato de um xale ou couraça, envolvendo os ombros e as porções anteriores e posteriores do 1/3 superior da parede torácica. Com o aumento da cavidade medular em direção aos cordões posteriores, ocorre abolição da sensibilidade vibratória e de noção de posição segmentar nos membros inferiores, inicialmente, podendo também ocorrer asteriognosia nas mãos. A extensão da lesão até os cornos anteriores provoca destruição dos neurônios motores com expressão clínica de amiotrofias que se iniciam nos músculos intrínsecos das mãos, afetando, posteriormente, os antebraços e finalmente a cintura escapular. Por vezes, a atrofia das mãos é tão intensa que se observa a “mão em garra”. As fasciculações podem ser encontradas nos segmentos envolvidos. O envolvimento do neurônio motor inferior é um sinal precoce da doença, o que não ocorre com a dissociação termoalgésica que pode vir a

ser detectada tardiamente.⁵⁹ A abolição dos reflexos dos membros superiores acompanha o acometimento do corno anterior da medula. Como decorrência de sua localização, o envolvimento dos núcleos dorsomediais e ventromediais da medula ocorre cedo na evolução da doença, causando paresia da musculatura axial com consequente escoliose.²⁵

À medida que a cavidade medular avança no sentido lateral, os sinais passam a apresentar um padrão de envolvimento funicular com espasticidade nos membros inferiores, simétrica ou assimetricamente, paraparesia, exaltação de reflexos musculares, sinal de Babinski e ataxia nos membros inferiores, indicando lesão da coluna posterior. A dissociação termoalgésica que geralmente apresenta padrão suspenso, com o evoluir da doença, passa a acometer de maneira assimétrica um dimídio corporal,²⁵ sendo, no entanto, possíveis, as mais diversas combinações e envolvimento de dermatômos, na dependência de lesão causada ao feixe espino-talâmico lateral (as gravuras de 1 a 7 demonstram o padrão de dissociação termoalgésica em 60 casos de SM associada à MC).

O padrão de dissociação termoalgésica dos pacientes é demonstrado nas gravuras abaixo:

Figura 2 - Padrão de dissociação termoalgésica em 60 casos de SM associada à MC



Fonte: Elaborada pelos Autores.

Nos casos especialmente associados com a malformação de Chiari, ou seja, com a compressão do tecido nervoso ao nível da

transição occipitocervical, os reflexos musculares nos membros superiores podem estar preservados ou mesmo exaltados pelo envolvimento do primeiro neurônio motor. Pode haver uma paresia espástica dos membros inferiores, cefaleia ou dor cervical, desencadeada por tosse ou espirro, ataxia cerebelar, oscilopsia e/ou nistagmo. Dor é um sintoma frequente, usualmente unilateral ou mais intensa de um lado, apresentando-se em queimação. Frequentemente os pacientes se queixam, logo no início da doença, de uma dor profunda em ardor, geralmente no pescoço e nos ombros. Essa dor também pode assumir o padrão radicular e se distribuir no tórax e nos membros.²⁸

A SM pode levar ao aparecimento de dor do tipo central por envolvimento do sistema espinotalâmico.¹⁵ A ocorrência tardia de dor em pacientes com lesão medular traumática deve sugerir o diagnóstico de SM.¹³ Os possíveis mecanismos envolvidos na gênese da dor central incluem disfunção de neurônios talâmicos, distúrbios na atividade excitatória e inibitória de vias nociceptivas e mudanças tardias e persistentes da função dos receptores.⁵³

A dor na SM pode ter uma semelhança importante com a descrição clássica de causalgia que é caracterizada por sensibilidade dolorosa exacerbada ao toque, com sensação de queimação associada a alterações autonômicas e tróficas, provavelmente por comprometimento da coluna intermédio-lateral da medula. Todor et al.⁶⁴ encontraram alterações de substância P e de outros neuromoduladores como o ácido gama-aminobutírico, no tecido medular de pacientes com siringomielia. Esses autores obtiveram importante controle da dor disestésica desses pacientes com o bloqueio simpático do gânglio estrelado.

São várias as alterações do sistema nervoso autônomo por comprometimento da coluna lateral da medula, entre elas podemos citar a síndrome de Claude Bernard e Horner. A hiper ou a hipohidrose ou mesmo a anidrose podem ocorrer em qualquer parte do corpo. Döring, citado por Schliep,⁵⁹ afirmou que áreas hiper-hidróticas podem tornar-se anidróticas com o evoluir da doença. O envolvimento esfínteriano, quando ocorre, é tardio e, segundo Schliep, são poucos os pacientes que se queixam de impotência. Nos casos de SM associada à MC, a impotência foi queixa frequente na série

de Gonçalves da Silva et al.³²

As alterações vasomotoras, de acordo com Döring, resultam em distúrbios tróficos da pele, ossos e articulações. Não são raras as úlceras anestésicas das mãos que, algumas vezes, são sede de acentuado edema subcutâneo e hiper-hidrose (mão suculenta de Marinesco). Entre as alterações da vascularização, a mais grave é a absorção das falanges distais, descrita por Morvan em 1883.²⁷

As artropatias neurogênicas ocorrem em cerca de 25% dos casos de siringomielia, segundo Meyer et al.⁴³ Essas artropatias ou juntas de Charcot são mais comuns nos ombros, cotovelos e punhos. O paciente pode, logo no início da doença, apresentar aumento de volume com dor na articulação do ombro, acompanhado de destruição da cabeça do úmero.

A hipotensão postural descrita por Aminoff e Wilcox,² pode ser decorrente do envolvimento das vias autonômicas descendentes ou da coluna intermédio-lateral da medula. A dilatação óssea do canal espinal cervical, segundo HERTEL,³³ ocorre quase que exclusivamente quando a doença se apresenta em pacientes com menos de trinta anos.

A hidrocefalia não está comumente associada à SM, segundo Foster e Hudgson.²⁷ No entanto, em 1980, West e Williams⁶⁷ relataram a presença de dilatação ventricular além dos limites da normalidade em cerca de 30% dos seus pacientes com siringomielia.

Quadro Clínico da Malformação de Chiari

A malformação de Chiari geralmente se manifesta em adultos jovens, podendo, no entanto, se manifestar em qualquer idade inclusive após a sexta década de vida. Menos de 1/3 dos pacientes são pediátricos na época do aparecimento dos sintomas.²³

A sensação dolorosa na base do crânio ou região cervical posterior, intensificada pela tosse ou espirro, segundo Logue e Edwards,³⁸ é comum na malformação de Chiari, provavelmente atribuível a compressão ou estiramento dos nervos cervicais.

Basicamente todos os nervos cranianos baixos podem estar comprometidos nos pacientes com malformação de Chiari tipo I, por

estiramento e/ou compressão direta dos nervos ou pela compressão e deformidade dos núcleos e estruturas do tronco cerebral.¹⁴ As alterações cerebelares também são frequentes e, muitas vezes, confundem-se com distúrbios vestibulares. Os sintomas mais comuns decorrentes da compressão do tronco, dos nervos cranianos e do cerebelo são: cefaleia, tontura, diminuição da audição, disfagia, apneia do sono, disartria, tremores, palpitações, incoordenação, dor no rosto, parestesias na face, síncope, hipertensão, dismetria, paralisia de corda vocal, ataxia de tronco, insuficiência respiratória, atrofia de língua e paralisia facial.^{23,36,45} Comprometimentos menos frequentes como o do trigêmeo, com quadro clínico típico de neuralgia, devem ser lembrados como relatados por Rosetti.⁵⁴

A cefaleia occipital foi o sintoma mais comum encontrado nas diversas séries de pacientes estudados na literatura.^{4,23,45} Essa cefaleia é descrita como pesada ou em pressão na base da cabeça irradiando-se para o vértex, para a região retro-orbitária e, inferiormente, para o pescoço e ombros. Uma das características da cefaleia na malformação de Chiari é a tendência a piorar com manobra de Valsalva, exercício físico e alterações súbitas na postura. Os sintomas neuro-otológicos também foram muito frequentes nas séries estudadas, chegando a 74% dos casos analisados por Milhorat et al.⁴⁴ Os pacientes apresentaram dois ou mais dos seguintes sintomas: tontura, desequilíbrio, pressão nos ouvidos, zumbido, diminuição da audição ou hiperacusia, vertigem e oscilopsia. Moro et al.⁴⁶ alertam para casos com nistagmo tipo movimento rápido para baixo (*down beating*), e da dificuldade de se fazer uma separação semiológica entre os quadros vestibulares e cerebelares, mesmo porque, muitas vezes, essas síndromes encontram-se associadas.

Com uma alta frequência, a malformação de Chiari associa-se a alterações ósseas ao nível da transição occipitocervical, sendo a mais comum dessas alterações a impressão basilar.^{4,23} Como a compressão se faz ao nível da transição occipitocervical, no forame magno, para ser mais preciso, os sintomas decorrentes da malformação de Chiari e da impressão basilar tendem a se confundir, sendo que nos casos de impressão basilar sem a associação de malformação de Chiari, a compres-

são ao nível da porção anterior do bulbo, ao contrário da malformação de Chiari pura, na qual a compressão é predominantemente posterior, compromete, principalmente, as vias longas do feixe piramidal.

Diagnóstico Diferencial da Siringomielia

O diagnóstico da SM pode ser difícil no início da doença, especialmente quando a dissociação termoalgésica da sensibilidade ainda não se instalou. A presença de malformações do esqueleto e alterações à inspeção, quando presentes, ajudam o diagnóstico precoce da doença. Essas alterações incluem um complexo de sinais que podem ocorrer em pacientes com SM. As alterações mais frequentes são: tórax em funil, tamanho diferente das glândulas mamárias, envergadura maior que a altura, heterocromia da íris, palato em ogiva, anomalias do crescimento do cabelo, espinha bífida, desordens tróficas da pele, cifoescoliose e mão em garra. Caso esses achados não estejam presentes, pode ser impossível fazer o diagnóstico na investigação inicial, sendo necessário observar a evolução da doença pelo período de meses ou mesmo anos para que se possa firmar o diagnóstico de SM.⁵⁹

Cahan e Bentson¹⁶ afirmaram que na sua série de doentes com siringomielia, praticamente todos os pacientes tiveram um diagnóstico incorreto antes de poder ser firmado o diagnóstico definitivo dessa síndrome. Os diagnósticos errados iniciais mais comuns foram o de esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e distrofia muscular progressiva, entre outros. Obviamente com a maior facilidade de acesso à Ressonância Nuclear Magnética, o diagnóstico de SM tem sido feito mais precocemente.

Entre os processos que podem simular siringomielia, podemos citar a espondilose cervical que, embora incida em faixa etária mais avançada, leva a acometimento radicular cervical e pode comprometer a medula produzindo sinais espásticos que simulam o quadro de siringomielia. Na espondilose cervical, no entanto, não há dissociação termoalgésica da sensibilidade. A presença de alterações ósseas da coluna cervical com osteófitos e/ou presença de canal cervical estreito são alterações encontradas mais comumente em pacientes portadores de mielopatias decorrentes de alterações degenerativas da coluna cer-

vical. Muitos pacientes procuram tratamento para SM já numa faixa etária em que pode coexistir a espondilose cervical degenerativa.²⁸

O aparecimento de fraqueza e atrofia envolvendo os pequenos músculos da mão, segundo Foster,²⁸ constitui-se um grande problema diagnóstico, mesmo para os examinadores mais experientes e qualificados. O diagnóstico diferencial deve levar em conta todas as possibilidades, desde doença do neurônio motor até miopatias primárias. Doença do neurônio motor, sequelas de poliomielite e várias formas de neuropatias motoras, crônicas ou não, devem ser lembradas.

A síndrome do túnel do carpo com atrofia tenar, causada por compressão do nervo mediano, foi considerada no passado como um processo degenerativo da medula. Caso haja comprometimento mais evidente da sensibilidade à dor e à temperatura do que da sensibilidade tátil, o diagnóstico pode ser difícil. Com o advento da eletromiografia e da medida da velocidade de condução, o diagnóstico ficou mais fácil.⁵⁹ O comprometimento dos nervos mediano e ulnar e as lesões do plexo braquial podem confundir o examinador, ainda mais se o paciente não se lembrar de um trauma antigo.

A sintomatologia complexa e diversa apresentada por pacientes com esclerose múltipla tem, com frequência, levado a erro diagnóstico. A evolução da SM, leva à observação de que a doença é focal e consequente de uma cavitação na medula. Em alguns casos de esclerose múltipla, o quadro inicial é caracterizado por paraparesia espástica, só sendo possível o diagnóstico diferencial com a SM com a realização de ressonância nuclear magnética. O comprometimento do feixe espino-talâmico na esclerose múltipla, só muito raramente leva a uma dissociação termoalgésica suspensa, típica da SM. O modo de evolução em surtos, o aumento da imunoglobulina G (IgG), no líquido, e o registro dos potenciais evocados visuais são outros dados que ajudam a firmar o diagnóstico de esclerose múltipla.²⁸

Os distúrbios sensitivos podem estar ausentes nos estágios iniciais da SM. Com o aparecimento de atrofia e fraqueza muscular, pode ser dado erroneamente o diagnóstico de atrofia muscular espinhal juvenil ou doença de Kugelberg Wellander. Com o aparecimento das amiotrofias e espasticidade, há facilidade de confundir-se

o quadro com esclerose lateral amiotrófica.⁵⁹

Uma área de dificuldade especial no diagnóstico diferencial da SM é a transição occipitocervical. Cistos aracnóides, tumores, hérnia das tonsilas cerebelares e aracnoidite, nessa localização, podem apresentar um quadro clínico dificilmente diferenciável do quadro clínico da siringomielia.

Os tumores medulares, segundo Finlayson,²⁵ constituem o diagnóstico diferencial mais difícil em relação à SM, especialmente nos casos em que o tumor medular apresenta um componente cístico intraparenquimatoso.

Na extensa revisão sobre tumores do sistema nervoso e SM realizada por Barnett e Rewcastle⁹ os autores levantaram que os tumores intramedulares estão associados a cavitações medulares em 25% a 57% das séries publicadas. A maior percentagem de cavitações ocorre associadas a hemangioblastomas nos casos de facomatose de von Hippel-Lindau.

Os tumores que mais comumente ocorrem em situação intramedular são os astrocitomas e os endimomas. Quando existe uma cavitação medular associada a um tumor da região, a clínica preponderante é a causada pelo tumor. No entanto, quando o tumor é muito pequeno, como pode ocorrer nos casos de hemangioblastomas, que podem ser acompanhados por extensos cistos, a cavitação, geralmente é a responsável pela sintomatologia. As siringomielias associadas aos tumores medulares, em cerca de 75% dos casos, segundo Barnett e Rewcastle,⁹ encontram-se na medula cervical, talvez devido à maior mobilidade dessa parte da coluna.

Segundo Schliep,⁵⁹ as malformações artério-venosas, a sífilis espinal, a hérnia de disco cervical e a síndrome da artéria espinal anterior também podem, em alguma fase da evolução da doença, simular um quadro semelhante ao da síndrome siringomiélica.

Foster,²⁸ afirmou que nenhum paciente com lesão da medula cervical pode ter um diagnóstico preciso sem a realização de ressonância nuclear magnética. Parodiando Foster, pode-se afirmar que nenhuma lesão medular pode ser adequadamente estudada sem a realização de ressonância nuclear magnética. A exceção, nesse sentido, pode ser constituída pelo grupo de entidades de origem pura-

mente radicular no nível lombar ou sacral.

Tratamento da Siringomielia Associada à Malformação de Chiari

O primeiro cuidado de quem pretende tratar a SM associada a alterações da transição occipitocervical é ter um critério para avaliação dos resultados. Em síndromes tão complexas como a associação de SM, MC, e algumas vezes invaginação basilar, torna-se difícil informar o paciente do que esperar dos resultados do tratamento proposto. A necessidade de saber quais sinais e quais sintomas efetivamente melhoram com o tratamento, levaram-nos a desenvolver uma metodologia de avaliação. Para que fosse possível a análise estatística dos resultados, foi elaborado um protocolo multicêntrico³ no qual foram separados os sinais e sintomas decorrentes da compressão no nível da transição occipitocervical dos sinais e sintomas decorrentes da cavitação medular (Quadros 1 e 2).

Paralelamente à elaboração dos protocolos, foi criado um sistema de pontuação que permite a rápida avaliação dos resultados do tratamento em consultas ambulatoriais (Quadros 3 e 4).

Quadro 1- Sintomas

1 - Cefaleia
2 - Diplopia
3 - Disfagia
4 - Vertigem
5 - Colapso nas pernas (<i>drop attacks</i>)
6 - Diminuição da audição
7 - Dor nos membros e tórax
8 - Fraqueza muscular
9 - Ausência de sudorese
10 - Diminuição da sensibilidade termoalgésica
11 - Voz anasalada
12 - Dor na face
13 - Impotência sexual
14 - Marcha cambaleante
15 - Dor no pescoço
16 - Disestesias

Os sintomas de 1 a 6 são atribuíveis à compressão do tronco; de 7 a 10 são atribuíveis à siringomielia; de 11 a 16 podem ser atribuíveis ao comprometimento do tronco e/ou à siringomielia

Quadro 2 - Sinais

1 - Nistagmo
2 - Lesão do nervo hipoglosso
3 - Hipoacusia
4 - Comprometimento do reflexo do véu e nauseoso
5 - Hiporreflexia de MMSS
6 - Hiporreflexia de MMII
7 - Atrofias musculares
8 - Fasciculações
9 - Hipotonia de MMSS
10 - Hipotonia de MMII
11 - Lesão do nervo espinhal
12 - Fraqueza muscular
13 - Hiperreflexia de MMSS
14 - Hiperreflexia de MMII
15 - Comprometimento da propriocepção

Os sinais de 1 a 4 são atribuíveis ao comprometimento do tronco cerebral; de 5 a 10 são atribuíveis à siringomielia; de 11 a 15 são atribuíveis à siringomielia e ao comprometimento do tronco

Legenda:

MMSS = membros superiores;

MMII = membros inferiores.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 3. Modo de Pontuação

Presença do sintoma ou sinal	= 2 pontos
Sintoma ou sinal inalterado no pós-operatório	= 2 pontos
Ausência do sintoma ou sinal (cura no pós-operatório)	= 0 ponto

Melhora do sintoma ou sinal	= 1 ponto
Piora do sintoma ou sinal	= 3 pontos

Fonte: Elaborada pelos autores.

Quadro 4 - Exemplo do Modo de Pontuação

No pré-operatório, o paciente apresentava:	
Cefaleia (2 pontos);	Dor cervical (2 pontos);
Disfagia (2 pontos);	Diplopia (2 pontos);
Nistagmo (2 pontos);	Hipoacusia (2 pontos);
Hiperreflexia de MMII (2 pontos);	Fasciculações (2 pontos).
Total de 16 pontos	
No pós-operatório, o paciente apresentava:	
Cefaleia (melhora - 1 ponto);	Dor cervical (cura - 0 ponto);
Disfagia (melhora - 1 ponto);	Diplopia (inalterado - 2 pontos);
Nistagmo (piora - 3 pontos);	Hipoacusia (cura - 0 ponto);
Hiperreflexia de MMII (melhora - 1 ponto);	Fasciculações (inalterado - 2 pontos).
Total de 10 pontos	
Modo de pontuação que permite uma rápida avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico.	
Legenda: MMII = membros inferiores.	

Fonte: Elaborada pelos autores.

O protocolo, neste trabalho, não foi elaborado para substituir ou resumir o exame neurológico. Esse exame deve ser o mais completo possível. A listagem resumida foi feita para separar os sinais e sintomas para que possam ser atribuídos a cada síndrome, permitindo assim, a aplicação dos testes estatísticos. Tanto o protocolo quanto a tabela de pontuação só possuem valor prático se forem simples e fáceis de serem aplicados em um ambiente de ambulatório, repetidamente, e em um número grande de pacientes. Como exemplo pode-se citar a apneia do sono. Essa condição traz dificuldades quando é preciso separar as causas centrais das causas obstrutivas sem propedêutica armada. A hipoacusia é outro exemplo de sinal que pode ser simples e válido de se examinar, utilizando-se um simples diapasão, mas pode demandar tempo e equipamento não disponíveis em ambulatórios não especializados, se optar-se por realizar os testes otológicos completos.

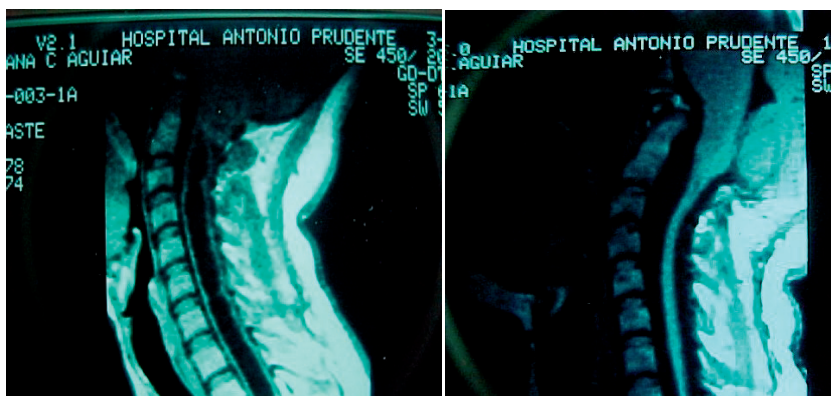
O tratamento cirúrgico da SM vem evoluindo com o melhor entendimento da patogênese das cavitações medulares. Levando-se

em conta que a SM consiste em uma coleção de líquido represada em um determinado compartimento, é muito tentador, e algumas vezes, efetiva, a “drenagem” ou a derivação desse fluido para outro compartimento. A drenagem dos cistos, apesar das vantagens imediatas como a redução instantânea da síringo, e do fato de os procedimentos para drenagem ou derivação serem tecnicamente mais simples de realizar, apresenta diversas desvantagens que foram estudadas por Sgouros e Williams⁶⁰ e por Batzdorf et al.¹⁰ Esses autores encontraram um percentual de mal funcionamento ou complicações por volta de 50% nos procedimentos que envolvem derivações.

Nos casos de SM associada à malformação de Chiari e/ou impressão basilar, o objetivo do tratamento consiste em descomprimir a charneira occipitocervical, tendo como meta principal eliminar os mecanismos que, ao alterar a circulação do líquido cefalorraquiano, produzem e perpetuam a síringomielia.

Os procedimentos cirúrgicos com objetivo de descomprimir o forame magno obstruído pelas tonsilas cerebelares iniciaram-se com Penfield e Coburn⁵¹ em 1938. Há um consenso na literatura no sentido de que os sintomas causados pela compressão das tonsilas cerebelares sobre a medula são significativamente melhorados pela descompressão craniovertebral.^{9,10,12,34,37,41,55} Os sintomas causados pela SM têm menos chances de regredir,^{37,52} mesmo que sejam usadas as mais diversas formas de tratamento como: craniectomia ou craniotomia suboccipital com ou sem laminectomia, com ou sem abrir a dura-máter, com ou sem abrir a aracnoide, com ou sem plástica da meninge, com ou sem alguma forma de tonsilectomia, com obstrução do óbex com músculo ou qualquer outro material, com derivação do IV ou do III ventrículo para as cisternas subaracnóideas, com ou sem derivação ventriculoperitoneal em casos associados a hidrocefalia, com derivações síringosubaracnóidea, síringopleural, síringoperitoneal, lomboperitoneal ou ventriculostomia terminal. Provavelmente, em muitos casos, os pacientes não melhoram de alguns sinais ou sintomas tão satisfatoriamente como é desejado, devido a lesões irreversíveis da medula, causadas pela compressão crônica do tecido nervoso.⁵⁰

Figura 3 - Imagens de RNM no pré e pós-operatório de SM associada à MC. Evidencia-se importante atrofia medular.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Apresentamos a seguir os resultados cirúrgicos de uma série de 60 pacientes com siringomielia e malformação de Chiari que foram submetidos à descompressão craniovertebral com tonsilectomia e plástica de dura-máter. Nove pacientes (15% da casuística) foram submetidos à fixação occipitocervical com a utilização de hastes metálicas. Em 3 pacientes da série, foi retirado o processo odontoide do áxis por via transoral em um período que variou de 2 semanas a 3 meses após a descompressão craniovertebral com fixação occipitocervical.

Resultados

As tabelas a seguir evidenciam a frequência dos sintomas e sinais apresentados no pré e pós-operatório, já agrupados segundo o fator causal. Avaliando-se os resultados do tratamento cirúrgico. Os pacientes que apresentaram cura ou melhora de seus sinais ou sintomas são avaliados como resultados positivos para efeito de análise estatística.

Tabela 5 - Sintomatologia da Siringomielia e Malformação de Chiari no Pré e Pós-Operatório

Sintomas	Nº de Casos no Pré	%	Nº de Casos no Pós	%
1. Cefaleia	37	61,6	7	11,6
2. Diplopia	21	35,0	5	8,3
3. Disfagia	27	45,0	4	6,6
4. Vertigem	39	65,0	7	11,6
5. Colapso das Pernas	34	56,6	10	16,6
6. Diminuição da audição	15	25,0	6	10,0
7. Dor nos membros e tórax	47	78,3	15	25,0
8. Fraqueza Muscular	58	96,6	17	28,3
9. Ausência da Sudorese	23	38,3	13	21,5
10. Dissociação Termoalgésica	52	86,6	44	73,3
11. Voz anasalada	20	33,0	3	5,0
12. Dor na face	13	21,6	3	5,0
13. Impotência Sexual	20 ¹	71,4	14	23,3
14. Marcha Cambaleante	40	66,6	17	28,3
15. Dor no pescoço	56	93,3	18	30,0
16. Disestesias	59	98,3	33	55,0

¹Sexo masculino total de 28 pacientes

Os sintomas de 1 a 6 são atribuíveis à compressão do tronco; de 7 a 10 são atribuíveis à siringomielia; de 11 a 16 podem ser atribuíveis ao comprometimento do tronco e/ou à siringomielia

Fonte: Elaborada pelos autores.

Tabela 6 - Sinais da Siringomielia e Malformação de Chiari no Pré e Pós-Operatório

Sinais	Nº de Casos no Pré	%	Nº de Casos no Pós	%
1. Nistagmo	21	35,0	5	8,3
2. Lesão do hipoglosso	8	13,3	3	5,0
3. Hipoacusia	15	25,0	4	6,6
4. Compr. do reflexo do véu e nauseoso	21	35,0	6	10,0
5. Hiporreflexia de MMSS	22	36,6	17	28,3
6. Hiporreflexia de MMII	0	0,0	0	0,0
7. Atrofias musculares	44	73,3	34	56,6
8. Fasciculações	45	75,0	11	18,3
9. Hipotonia de MMSS	24	40,0	12	20,0
10. Hipotonia de MMII	9	15,0	1	1,6
11. Lesão do Espinhal	36	60,0	33	21,6
12. Fraqueza muscular	59	98,3	9	15,0
13. Hiperreflexia de MMSS	27	45,0	19	31,6
14. Hiperreflexia de MMII	55	91,6	45	75,0
15. Compr. da propriocepção	37	61,6	14	23,3

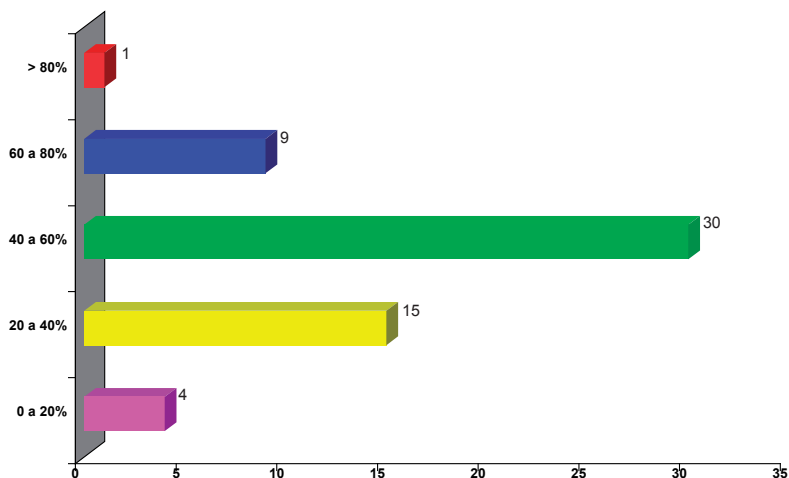
Legenda: MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores. Os sinais de 1 a 4 são atribuíveis ao comprometimento do tronco cerebral; de 5 a 10 são atribuíveis à siringomielia; de 11 a 15 são atribuíveis à siringomielia e ao comprometimento do tronco

Fonte: Elaborada pelos autores.

Baseado na escala de pontuação, cada paciente foi avaliado no pré e pós-operatório, sendo possível assim obter-se um percentual de melhora ou piora de cada caso.

O gráfico abaixo demonstra a faixa de percentual de melhora dos pacientes.

Gráfico 1 - Percentual de Melhora dos Pacientes Operados



Obs.: 1 caso de piora de 52,7%

Fonte: Elaborada pelos Autores.

Os resultados do tratamento da siringomielia guardam relação com o quadro neurológico dos pacientes no momento da cirurgia. Esses resultados por sua vez são dependentes da combinação das doenças apresentadas. Os pacientes com a associação de MC, SM e invaginação basilar, acompanhadas ou não por outras alterações da charneira occipitocervical, têm um resultado cirúrgico menos satisfatório que um paciente que apresenta siringomielia secundária a, por exemplo, um tumor medular benigno.

É importante ao nos depararmos com um caso de siringomielia, que seja feito o diagnóstico da afecção que está causando a cavitação cística da medula. O tratamento a ser empregado deve ser o

tratamento do processo desencadeante e só excepcionalmente deverá ser dirigido à cavidade siringomiélica. Os casos de SM associadas à MC e/ou outras alterações ósseas da transição occipitocervical, devem ser tratadas com as técnicas citadas nesse capítulo. Essas técnicas mostraram-se eficientes e seguras (não houve óbitos nessa série) no sentido de minimizar, na maioria das vezes, de maneira muito significativa, o sofrimento dos nossos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. ABOULKER, J. et al. La syringomyélie et les liquides intra-rachidiens. *Neurochirurgie*, v. 25, n. 1, p. 1-144, 1979.
2. AMINOFF, M. J.; WILCOX, C. S. Autonomic dysfunction in syringomyelia. *Postgrad Med J.*, v. 48, n. 556, p. 113-115, fev. 1972.
3. ARRUDA, J. A. M.; COSTA, C. M. C.; TELLA, O. I. Avaliação de pacientes com siringomielia associada à malformação de Chiari: proposta de um protocolo multicêntrico. *J Bras Neurocir.*, v. 10, n. 3, p. 93-96, 1999.
4. ARRUDA, J. A. M.; COSTA, C. M. C.; TELLA, J. R. O. I. Results of the treatment of syringomyelia associated with Chiari malformation: A analysis of 60 cases. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 62, n. 2, p. 237-44, 2004.
5. BALL, M. J.; DAYAN, A. D. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet*, v. 2, p. 799-801, 1972.
6. BALLANTINE, H. T. et al. Syringomyelia. In: KRAYENBÜHL, H.; MASPES, P. E.; SWEET, W. H. *Progress in neurological surgery*. Nova York: Karger, 1971. p. 227-245.
7. BARKOVICH, A. J. et al. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR*, v. 7, n. 5, p. 795-799, 1986.
8. BARNES, G. L. J.; MARIANI, B. D.; TUAN, R. S. Valproic acid-induced somite teratogenesis in the chick embryo: relationship with Pax-1 gene expression. *Teratology*, v. 54, n. 2, p. 93-102, 1996.

9. BARNETT, H. J. M.; REWCASTLE, N. B. Syringomyelia and tumors of the nervous system. In: BARNETT, H. J. M.; FOSTER, J. B.; HUDGSON, P. *Syringomyelia*. Major Problems in Neurology. Londres: Saunders, 1973. v. 1, p. 261-301.
10. BATZDORF, U. et al. Syringomyelia related to abnormalities at the level of the craniovertebral junction. In: BATZDORF, U. *Syringomyelia: current concepts in diagnosis and treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. v. 20, n. 3, p. 163-182.
11. BELL, J. E.; GORDON, A.; MALONEY, A. F. J. The association of hydrocephalus and Arnold-Chiari malformation with spina bifida in the fetus. *Neuropathol Appl Neurobiol.*, n. 6, v. 1, p. 29-39, 1980.
12. BERTRAND, G. Anomalies of craniovertebral junction. In: YOUMANS, J. R. *Neurological surgery*. Filadélfia: Saunders, 1982. p. 1482-1508.
13. BERIÉ, A. et al. Spinal Cord Damage: Injury. In: WALL, P. D.; MALZACK, R. *Textbook of pain*.
14. BEULS, E. A. et al. Deformation of the cervicomedullary junction and spinal cord in a surgically treated adult Chiari I hind-brain hernia associated with syringomyelia: a magnetic resonance microscopic and neuropathological study. *Case report. J Neurosurg*, v. 85, n. 4, p. 701-708, 1996.
15. BOIVIE, J. Central pain. In: Wall, P.D.; Melzack, R. *Textbook of pain*. Edinburgo: Churchill Livingstone, 1999. v. 4, p. 907-908.
16. CAHAN, L. D.; BENTSON, J. R. Consideration in the diagnosis and treatment of syringomyelia and the Chiari malformation. *J Neurosurg*, v. 57, n. 1, p. 24-31, 1982.
17. CALDEMEYER, K. S. et al. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology*, v. 195, n. 3, p. 733-738, 1995.
18. CARMEL, P. W.; MARKESBERY, W. R. Early descriptions of the Arnold-Chiari malformation. The contribution of John Cleland. *J Neurosurg.*, v. 37, n. 5, p. 543-547, 1972.

19. CAVENDER, R. K.; SCHMIDT, J. H. Tonsilar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets. *Case report. J Neurosurg.*, v. 82 p. 497-500, 1995.
20. CHIARI, H. Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus. *Pediatr Neurosci.*, v. 13, p. 3-8, 1987.
21. CHO, K. H. et al. Experimental model of posttraumatic syringomyelia: the role of adhesive arachnoiditis in syrinx formation. *J Neurosurg.*, v. 80, p. 133-139, 1994.
22. DANIEL, P. M; STRICH, S. J. Some observations on the congenital deformity of the central nervous system known as the Arnold-Chiari malformation. *J Neuropathol Exp Neurol.*, v. 17, p. 255-266, 1958.
23. DYTE, G. N.; MENEZES, A. H.; VANGILDER, J. C. Symptomatic Chiari malformation. An analysis of presentation, management, and long-term outcome. *J Neurosurg.*, v. 71, p. 159-168, 1989.
24. ELSTER, A. D.; CHEN, M. Y. M. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology*, v. 183, p. 347-353, 1992.
25. FINLAYSON, A. I. Syringomyelia and related conditions. In: BAKER, A. B. *Clinical neurology*. Filadélfia: Harper & Row, 1981. p. 1-17.
26. FISCHER, E. G.; WELCH, K.; SHILLITO, J. J. Syringomyelia following lumbouretal shunting for communicating hydrocephalus. *J Neurosurg.*, v. 47, p. 96-100, 1977.
27. FOSTER, J. B.; HUDGSON, P. The pathology of communicating syringomyelia. In: BARNETT, H.J.M.; FOSTER, J. B.; HUDGSON, P. *Syringomyelia*. Major problems in neurology. Londres: Saunders, 1973. p. 79-103.
28. FOSTER, J. B. Neurology of syringomyelia. In: BATZDORF, U. *Syringomyelia: current concepts in diagnosis and treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. p. 91-115.

29. FRIED, R. L.; BOLTSHAUSER, E. Uncommon syndromes of cerebellar vermis aplasia. I: Joubert syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.*, v. 20, p. 758-763, 1978.
30. GARDNER, W. J. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 28, p. 247-259, 1965.
31. GOLDSTEIN, F.; KEPES, J. J. The relationship of the Arnold-Chiari malformation to lumbar meningomyeloceles. An experimental study. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEUROPATHOLOGISTS, 5., 1965, Zurich. *Proceedings...* Amsterdam: Elsevier, 1965. p. 734-737.
32. SILVA, J. A. G. Impressão basilar, Arnold-Chiari e siringomielia. Análise de 20 casos operados. *Arq Bras Neurocirurg.*, v. 6, p. 77-95, 1987.
33. HERTEL, G. The width of the cervical spinal canal and the size of the vertebral bodies in syringomyelia. *Eur Neurol.*, v. 9, p. 168-182, 1973.
34. HOLLY, L. T.; BATZDORF, U. Management of cerebellar ptosis following craniovertebral decompression for Chiari I malformation. *J Neurosurg.*, v. 94, p. 21-26, 2001.
35. ISKANDAR, B. J. et al. *The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression*. Disponível em: <<http://www.Neurosurg>>. Acesso em: 20 mar. 2000.
36. JACOB, P. R.; RHOTON JÚNIOR, A. L. The Chiari I malformation. In: ANSON, J. A.; BENZEL, E. C.; AWAD, IA. *Neurosurgical topics: Syringomyelia and Chiari malformations*. Illinois The American Association of Neurologic Surgeons, 1997. p. 57-67.
37. LEVY, W. J.; MASON, L. N.; HAHN, J. F. Chiari malformation presenting in adults: a surgical experience in 127 cases. *Neurosurgery*, v. 12, n. 4, p. 377-90, 1983.

38. LOGUE, V.; EDWARDS, M. R. Syringomyelia and its surgical treatment – an analysis of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 44, n. 4, p. 273-84, 1981.
39. MANCALL, E. L.; MCCORMICK, P. C. Syringomyelia. In: ROWLAND, L. P. (ed.). *Merritt's textbook of neurology*, v. 5, p. 750-753, 1995.
40. MARIN-PADILLA, M.; MARIN-PADILLA, T. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci.*, v. 50, n. 1, p. 29-55, 1981.
41. MATSUMOTO, T.; SYMON, L. Surgical management of syringomyelia – Current results. *Surg Neurol.*, v. 32, n. 4, p. 258-265, 1989.
42. MENEZES, A. M. Congenital and acquired abnormalities of the craniovertebral junction. In: YOUMANS, J. R. *Neurological surgery*, 1996. v. 4, p. 1035-1089.
43. MEYER, G. A.; STEIN, J.; POPPEL, M. H. Rapid osseous changes in syringomyelia. *Radiology*, v. 69, n. 3, p. 415-418, 1957.
44. MITHORAT, T. H. et al. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg.*, v. 82, n. 5, p. 802, 1995.
45. MITHORAT, T. H. et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*, v. 44, n. 5, p. 1005-1017, 1999.
46. MORO, E. R. P. et al. Malformação de Chiari tipo I: relato de dois casos com apresentações clínicas pouco usuais. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 57, n. 3, p. 666-671, 1999.
47. MOUFARRIJ, N.; AWAD, I. A. Classification of the Chiari malformation and syringomyelia. In: ANSON, J. A.; BENZEL, E. C.; AWAD, I. A. *Neurosurgical topics: syringomyelia and Chiari malformations*. Illinois: *American Association of Neurologic Surgeons*, 1997. p. 27-34.

48. MULLER, F.; O'RAHILLY, R. The human chondrocranium at the end of the embryonic period proper, with particular reference to the nervous system. *Am J Anat*, v. 159, n. 1, p. 33-58, 1980.
49. OAKES, W. J. Chiari malformations, hydromyelia and syringomyelia. In: WILKINS, R. H.; RENGACHARY, S. S. *Neurosurgery*, p. 2102-2124, 1985.
50. OLDFIELD, E. H. et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg.*, v. 80, n. 1, p. 3-15, 1994.
51. PENFIELD, W.; COBURN, D. F. Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. Case report. *Arch Neurol Psychiatry*, v. 40, n. 2, p. 328-336, 1938.
52. PILLAY, P. K. et al. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magnetic resonance imaging with clinical and prognostic significance. *Neurosurgery*, v. 28, n. 5, p. 639-45, 1991.
53. PORTENOY, R. K. Neuropathic pain. In: PORTENOY, R. K.; KANNER, R. M. *Pain management: theory and practice*. Filadélfia: F. A. Davis, 1996. p. 102-103.
54. ROSETTI, P. Arnold Chiari Type I malformation presenting as a trigeminal neuralgia: case report. *Neurosurgery*, v. 44, n. 5, p. 1122-24, 1999.
55. SAHUQUILLO, J. Posterior fossa reconstruction, a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I / syringomyelia complex – Preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery*, v. 35, p. 874-885, 1994.
56. SAMII, M., KLEKAMP, J. Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia. *Neurosurgery*, v. 35, v. 5, p. 865-873, 1994.

57. SANTORO, A. Spontaneous drainage of syringomyelia. Report of two cases. *J Neurosurg*, v. 79, p. 132-134, 1993.
58. SARNAT, H. B. Embryology and dysgenesis of the posterior fossa. In: BATZDORF, U. *Syringomyelia: current concepts in diagnosis and treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. p. 3-34.
59. SCHLIEP, G. Syringomyelia and syringobulbia. In: VINKEN, P. J.; BRUYN, G.W. *Handbook of clinical neurology*. Nova York: North-Holland Publishers, 1978. p. 255-327.
60. SGOUROS, S.; WILLIAMS, B. A critical appraisal of drainage for syringomyelia. *J Neurosurg.*, v. 82, p. 1-10, 1985.
61. SILVA, J.A. Resolution of syringomyelia in ten cases of “up and down Chiari malformation after posterior fossa decompression. *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 68, n. 5, p. 694-699, 2010.
62. SPEER, M. C. et al. A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg. Focus*, v. 8, n. 3, 2000.
63. STOODLEY, M. A.; GUTSCHMIDT, B.; JONES, N.R. Cerebrospinal fluid flow in an animal model of non-communicating syringomyelia. *Neurosurgery*, v. 44, p. 1065-1076, 1999.
64. TODOR, R.; HARRISON, T. M. M.; MILHORAT, T. T. Pain and syringomyelia: a review. *Neurosurg. Focus*, v. 8, n. 3, P. 1-6., 2000.
65. VEJA, A.; QUINTANA, F.; BERCIANO, J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol Sci.*, v. 99, p. 137-145, 1990.
66. VINTERS, H. V. Neuropathology of syringomyelia. In: BATZDORF, U. *Syringomyelia: current concepts in diagnosis and treatment*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. p. 35-58.
67. WEST, R. J.; WILLIAMS, B. Radiographic studies of the ventricles in syringomyelia. *Neuroradiology*, v. 20 p. 5-16, 1980.

68. WELCH, K. et al. Chiari I “malformation” – an acquired disorder? *J Neurosurg*, v. 55, p. 604-609, 1981.
69. WILLIAMS, B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. *Arch Neurol*, v. 37, p. 226-230, 1980.
70. WILLIAMS, B. Difficult labor as a cause of communicating syringomyelia. *Lancet*, v. 2, p. 51-53, 1977.
71. WILLIAMS, B. Simultaneous cerebral and spinal fluid pressure recording. II. Cerebrospinal dissociation with lesions at the foramen magnum. *Acta Neurochir.*, v. 59, p. 123-142, 1981.
72. ZAKERI, A.; GLASAUER, F. E.; EGNATCHIK, J. G. Familial syringomyelia: case report and review of the literature. *Surg Neurol.*, v. 44, p. 48-53, 1995.

COMPROMETIMENTO MEDULAR EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

*Alberto Rolim Muro Martinez
Marcondes C. França Jr*

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas constituem um grupo amplo de enfermidades cuja característica básica é a ocorrência de morte neuronal excessiva, prematura e progressiva dentro do sistema nervoso central (SNC). Esta depleção neuronal se dá inicialmente em regiões focais do SNC, mas em várias doenças tende a se espalhar difusamente ao longo do tempo. Desta forma, as manifestações clínicas são bastante variadas e refletem os sistemas neuronais comprometidos em cada doença.

A medula espinhal é frequentemente afetada nas doenças neurodegenerativas e muitas vezes de forma bastante específica.¹⁷ Em algumas enfermidades, este é o único (ou mais importante) sítio anatômico danificado e grande responsável pelos déficits sensitivos, motores e autonômicos observados nos pacientes. Classicamente, a caracterização destas mielopatias era feita apenas *post mortem* em estudos necroscópicos, mas atualmente as modernas técnicas de imagem por ressonância magnética (RM) permitem uma avaliação precisa *in vivo*. Isto tem permitido um melhor entendimento da correlação anatomoclínica nestas doenças.

Diante disso, optamos por discutir, neste capítulo, 3 grupos de doenças neurodegenerativas nos quais o comprometimento medular é marcante: as degenerações espinocerebelares, as paraparesias espásticas hereditárias (PEH) e as doenças do neurônio motor (DNM). Procuramos enfatizar a correlação entre neuropatologia, neuroimagem e aspectos clínicos.

DEGENERAÇÕES ESPINOCEREBELARES

As degenerações espinocerebelares são doenças geneticamente determinadas e caracterizadas clinicamente por perda progressiva de coordenação e equilíbrio. Frequentemente, coexistem outras manifestações clínicas como neuropatia periférica, sinais piramidais (geralmente leves) e até distúrbios do movimento. Na prática, são divididas em 2 grandes grupos: as ataxias dominantes ou espinocerebelares (SCA), de início na vida adulta; e as ataxias recessivas, geralmente infantis.

Ataxias espinocerebelares

As SCA são designadas por números que refletem a ordem de descoberta de cada locus, e até o momento, se conhecem 36 tipos de SCA.¹⁰ Dados epidemiológicos europeus indicam uma prevalência de 0,8 a 1,5/100.000 habitantes para as SCAs, sendo que as formas SCA1, SCA2, SCA3 e SCA6 são as mais frequentes.²⁶ No Brasil, em particular, a SCA3 ou doença de Machado-Joseph representa 60% de todas as SCAs.¹⁰

A SCA3 é causada pela expansão anormal de um triplete (CAG) no 10º exon do gene *MJD1* situado no braço longo do cromossomo 14. A consequência é a produção de uma proteína ataxina-3 modificada por uma sequência anormal de glutaminas, o que compromete sua estrutura e função. O resultado final é a neurodegeneração que envolve o cerebelo e conexões, gânglios da base e algumas áreas corticais.²⁰ Trata-se de uma doença com marcante heterogeneidade fenotípica, podendo estar presentes distonia, parkinsonismo, neuropatia periférica, disautonomia e sinais piramidais.

Esta variabilidade pode ser explicada, pelo menos parcialmente, pelo tamanho das expansões (CAG) patológicas.

Estudos de necrópsia tem demonstrado de forma consistente dano medular na SCA3, tanto na substância branca quanto cinzenta.^{27,28} Há depleção de motoneurônios alfa no corno anterior da medula e de grandes neurônios nos gânglios da raiz dorsal (GRD), assim como degeneração das colunas de Clarke, fascículos grácil, cuneiforme, espinocerebelar dorsal, e nos tratos vestibuloespinal medial e lateral. Macroscopicamente, estas alterações resultam em atrofia medular e palidez dos cordões laterais da medula. Estruturas autonômicas como o núcleo de Onuf na medula sacral também são comumente lesionadas na doença.³¹

As alterações neuropatológicas medulares explicam diversos sinais e sintomas observados na SCA3, como a hipoestesia tátil e dolorosa, parte da ataxia axial (devido à perda de propriocepção), espasticidade e hiperreflexia de membros inferiores, assim como urge-incontinência urinária.²⁸ Curiosamente, alguns pacientes com SCA3 se apresentam com paraparesia espástica praticamente isolada, sem ataxia associada, cujo substrato é exatamente o comprometimento motor medular.³⁰ Estudos de neuroimagem quantitativa têm confirmado a atrofia medular (especialmente cervical) como uma característica típica da doença, e demonstrado que esta se correlaciona com a incapacidade motora nos pacientes.²³

Os achados histopatológicos medulares descritos em pacientes com SCA2 e SCA1 são bastante semelhantes aos observados na SCA3. Na SCA2, entretanto, as alterações nos GRD e vias cordonais posteriores são mais intensas que aquelas observadas na SCA3, o que explica o maior comprometimento sensitivo e a arreflexia difusa habitualmente observada na primeira.²⁷ Neste contexto, a SCA6 é uma exceção, visto que se trata de uma doença praticamente restrita às células de Purkinje do cerebelo. Nesta enfermidade, a ausência de dano medular tem sido confirmada por estudos de RM que não encontraram diferenças quantitativas entre pacientes com SCA6 e controles saudáveis.²³ Nas outras formas mais raras de SCA, o comprometimento medular é variável, mas frequentemente observado.

Ataxias recessivas

As ataxias recessivas também são um grupo amplo e heterogêneo de doenças. A maior parte delas tem início infantil e evolução lentamente progressiva. Dentro deste grupo, a ataxia de Friedreich (AF) descrita em 1863 é a mais frequente e corresponde a cerca de 50% de todos os casos.

A AF é causada por expansões anormais do triplete (GAA) em homozigose no 1º intron do gene *FXN* situado no cromossomo 9q13 em 96% dos pacientes.⁸ Os outros 4% são heterozigotos compostos, tendo uma expansão em um dos alelos e uma mutação de ponto no outro. Em ambos os casos, a consequência é a redução severa da produção de frataxina. Esta é uma proteína que logo após ser sintetizada no citoplasma é rapidamente incorporada pela mitocôndria, onde exerce um importante papel antioxidante ao sequestrar radicais livres de ferro. Dessa forma, o substrato fisiopatológico da AF envolve haploinsuficiência da frataxina e, portanto, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial.

Clinicamente, a doença se manifesta com ataxia axial e apendicular; disfagia; disartria; hipopalestesia marcante; arreflexia difusa, mas com presença do sinal de Babinski; intrusões sacádicas (*square wave jerks*); e pés cavos. Em geral, o início se dá por volta dos 10-15 anos de idade, evoluindo com perda de marcha aos 20 anos e sobrevida até a 5ª década. Além das manifestações neurológicas, cifoescoliose, diabetes mellitus e miocardiopatia hipertrófica são também frequentemente observados, especialmente nas fases mais tardias da doença.⁹

A perda neuronal maciça nos GRD com consequente afilamento das raízes dorsais e degeneração/gliose das colunas posteriores da medula é o principal achado neuropatológico na AF e já reconhecido desde as descrições iniciais feitas por Friedreich.²² Tipicamente, há perda de neurônios de todos os diâmetros com formação de nódulos residuais de células satélites dentro dos GRD. Embora de menor magnitude, também há comprometimento dos tratos espinocerebelaes e corticoespinhais na medula espinhal, principalmente nos ní-

veis torácicos. Este último achado explica os sutis sinais piramidais frequentemente encontrados nestes pacientes.

Estes achados neuropatológicos são bastante consistentes com os resultados descritos de neuroimagem medular.^{7,11,24,34} Já nos primeiros estudos, feitos com análises puramente qualitativas, as anormalidades mais marcantes na AF eram exatamente a atrofia da medula cervical, com redução de seu diâmetro ântero-posterior, e focos de hipersinal em T2 nos cordões posteriores.^{7,11,24,34} Com o advento de técnicas quantitativas de imagem medular, novos estudos têm sido publicados, permitindo explorar a correlação entre o dano medular e as manifestações clínicas.⁷ Recentemente, investigamos com RM 33 pacientes portadores de AF e encontramos na comparação com controles saudáveis uma acentuada redução da área de secção transversa da medula cervical.⁷ Além disso, observamos nestes pacientes um aumento da excentricidade medular, refletindo um achatamento ântero-posterior – concordante com a degeneração predominante dos funículos posteriores. Neste estudo, a atrofia medular apresentou ainda uma correlação bastante consistente com a gravidade da ataxia. Em conjunto, estes achados sugerem que a neuroimagem é útil não apenas para documentar o dano medular, mas pode servir como um biomarcador para seguimento clínico na AF. Esta perspectiva torna-se ainda mais promissora, visto que novas técnicas de RM vêm sendo incorporadas, como o tensor de difusão e a espectroscopia.

PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITÁRIAS (PEH)

As Paraparesias Espásticas Hereditárias (PEH) constituem um grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas de causa genética que apresentam como manifestação principal fraqueza progressiva associada à espasticidade em membros inferiores. São consideradas raras e têm prevalência estimada de 3-10 casos/100.000 habitantes.²⁹

Há marcante heterogeneidade tanto clínica quanto genética entre as PEH.¹³ Do ponto de vista clínico, as PEH são classificadas em puras e complicadas. As formas puras são caracterizadas

por paraparesia espástica praticamente isolada, enquanto as formas complicadas possuem outros sintomas neurológicos (como ataxia, neuropatias periféricas e demência) ou sistêmicos (como catarata) associados. Do ponto de vista genético, as PEH podem segregar como traços autossômicos dominantes, recessivos ou ligados ao X, e até o momento, há mais de 30 genes relacionados às PEH já identificados. Embora a correlação genótipo-fenótipo não seja simples, observa-se que as formas puras em geral têm um padrão de herança autossômico dominante, enquanto as formas complicadas têm um padrão autossômico recessivo ou ligado ao X. As diferentes formas de PEH são designadas por SPG (do inglês, *spastic paraplegia gene*) seguido do número, que designa a ordem cronológica em que cada locus foi identificado. Em termos de frequência, SPG4 e SPG3 são as formas dominantes mais comuns, enquanto que a SPG11 é a forma recessiva mais frequente. No Brasil, quase metade das PEH dominantes são causadas por mutações no gene da *SPG4*.¹⁴

A fisiopatologia molecular das PEH é bastante variada e ainda incerta, mas a identificação dos genes responsáveis tem permitido avanços.¹⁵ Admite-se hoje que existam mecanismos diversos para cada forma de PEH: 1. Distúrbios na migração dos axônios da via piramidal ao longo da medula espinhal (SPG1); 2. Defeitos na função dos oligodendrócitos levando a uma mielinização anômala da via piramidal (SPG2); 3. Disfunção mitocondrial e do processo de fosforilação oxidativa (SPG7); 4. Defeitos no transporte axonal e na rede de microtúbulos (SPG3A, SPG4 e SPG10). A despeito disso, todos convergem para um evento final comum, a degeneração dos prolongamentos distais dos tratos piramidais na medula espinhal.

Existem poucos estudos de necropsia em pacientes com PEH, e na maioria deles, não há caracterização genotípica dos sujeitos.^{4,12} A despeito disso, há um consenso de que a degeneração dos tratos corticoespinhais é o principal achado microscópico. As alterações são máximas nas porções terminais dos axônios e, portanto, mais evidentes nas porções lombares e dorsais da medula (o que explica a relativa preservação clínica dos membros superiores). Embora em menor intensidade, a porção medial das colunas dorsais também é

nitidamente comprometida, o que explica a ocorrência habitual de hipopalestesia crural, mesmo nas formas puras de PEH. A consequência macroscópica de todas estas alterações é a redução volumétrica, observada ao longo de toda a extensão medular. Outras anormalidades medulares também descritas, especialmente nas formas complicadas, são a degeneração dos tratos espinocerebelares, das colunas de Clarke e dos motoneurônios alfa. A neuropatologia das formas puras e complicadas de PEH tem uma diferença adicional: nas formas puras, praticamente não se observa dano extra-medular, enquanto nas formas complicadas há comprometimento encefálico frequente (especialmente nos gânglios da base e cerebelo).

Estudos de neuroimagem medular nas PEH também são muito escassos.^{17,32} Hedera e Cols avaliaram em conjunto 13 pacientes com o diagnóstico molecular de SPG3A, SPG4, SPG6 ou SPG8 utilizando técnicas de RM para quantificação da área medular.¹⁷ Estes autores encontraram atrofia medular tanto cervical quanto torácica no grupo PEH quando comparado a controles saudáveis. Resultados semelhantes foram obtidos por Sperfeld et al. ao comparar controles saudáveis (n=54) com pacientes portadores de formas puras (n=20) e complicadas (n=10) de PEH.³² Em ambos os estudos, entretanto, não foram exploradas as correlações entre a imagem e o estado clínico dos pacientes em virtude da heterogeneidade etiológica e da casuística pequena. Dessa forma, novos estudos com coortes maiores e homogêneas do ponto de vista genético serão necessários para melhor avaliar a correlação entre o dano medular e a clínica dos pacientes com PEH.

DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR (DNM)

As DNM constituem um grande grupo de enfermidades neurológicas cuja característica comum é o sítio da afecção – os cornos anteriores da medula espinhal. Estima-se que a prevalência deste grupo de doenças se situe entre 6 e 10/100.000 habitantes.² As manifestações clínicas mais evidentes são de natureza motora, incluindo perda de força, atrofia muscular, câibras e distúrbios da marcha.

Existem diferentes tipos de DNM de acordo com a etiologia (Quadro 1), mas a esclerose lateral amiotrófica (ELA) é, sem dúvida, a enfermidade mais relevante deste grupo em adultos.

Quadro 1 - Etiologia das doenças do neurônio motor

1. Geneticamente determinadas Amiotrofia espinhal (SMA) Doença de Kennedy Neuropatias motoras hereditárias distais (dHMN)
2. Infeciosas Poliomielite
3. Inflamatórias Síndrome de Hopkins
4. Neurodegenerativas Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)
5. Causa não esclarecida Doença de Hirayama

Fonte: Elaborada pelos autores.

A ELA tende a acometer indivíduos na 5^a-6^a décadas de vida, e se manifesta por fraqueza e atrofia muscular, câibras, fasciculações, espasticidade, disfagia e disartria.²¹ Em sua forma clássica, a doença apresenta comprometimento não apenas de neurônios motores inferiores, mas também dos superiores, o que a diferencia das outras formas de DNM. Este comprometimento se inicia focalmente, mas logo progride. O curso da doença é inexorável, e o óbito ocorre geralmente após 3 a 5 anos, devido ao comprometimento da musculatura ventilatória ou complicações relacionadas à disfagia. Existem variantes de ELA em que ocorre comprometimento exclusivo de neurônios motores inferiores (atrofia muscular progressiva) ou superiores (esclerose lateral primária); estas formas são raras, mas geralmente tem melhor prognóstico de sobrevida.

Os mecanismos responsáveis pela morte neuronal na ELA ainda não estão completamente esclarecidos. A grande maioria dos pacientes (90%) tem a forma esporádica da doença, cuja etiologia é provavelmente multifatorial envolvendo fatores de susceptibilidade genética e elementos ambientais. Cerca de 10% dos casos têm substrato genético do tipo mendeliano; essas formas são chamadas de ELA familiar e já existem pelo menos 13 *loci* e/ou genes identificados.³³ Apesar de raras, estas formas têm contribuído com informações cruciais acerca da fisiopatologia da doença. Fenômenos importantes e que provavelmente agem de forma combinada são a excitotoxicidade mediada pelo glutamato, a geração excessiva de radicais livres e agregados proteicos citoplasmáticos, disfunção mitocondrial, e o comprometimento dos processos de transporte axonal pelo acúmulo de agregados de neurofilamentos.

As alterações neuropatológicas da medula espinhal são muito proeminentes na ELA e reconhecidas desde a descrição original da enfermidade feita por Charcot no século XIX.¹⁹ Os achados clássicos são a depleção dos grandes neurônios motores nos cornos ventrais da medula e a degeneração dos tratos corticoespinhais laterais. Fora da medula, também se observam degeneração dos núcleos motores dos nervos cranianos bulbares e perda de células de Betz no córtex motor primário. As vias cordonais posteriores e estruturas autonômicas, como o núcleo sacral de Onuf, se mantêm íntegras na doença, mesmo em fases avançadas. Este último achado explica a preservação da função esfinteriana, que é típica da ELA, e muito útil clinicamente para o diagnóstico diferencial com mielopatias compressivas.

Vários estudos de imagem têm demonstrado redução volumétrica medular na ELA, especialmente na região cervical.^{1,3,5} Observa-se ainda que esta atrofia se correlaciona com a gravidade da doença, e existe piora progressiva mesmo após *follow-up* curto de 6 meses.^{1,3} Além da volumetria, alguns trabalhos mais recentes têm utilizado a análise de tensor de difusão. Esta é uma técnica capaz de avaliar a integridade microestrutural dos tratos de substância branca no SNC e parece mais sensível para detectar alterações que as técnicas quantitativas de rotina. De fato, estes estudos mostram

alterações de anisotropia fracionada seletivas nos tratos cortico-espinais medulares e que apresentam alta correlação com a incapacidade motora.^{5,25} A utilidade dos exames de imagem na ELA tende a ganhar ainda mais valor com os equipamentos de RM de campo alto. Cohen-Adad et al. avaliaram as imagens T2 multi-eco da medula de um paciente com ELA em uma ressonância de 7T e encontraram áreas de hipersinal muito evidentes e restritas exatamente aos tratos corticoespinais.⁶

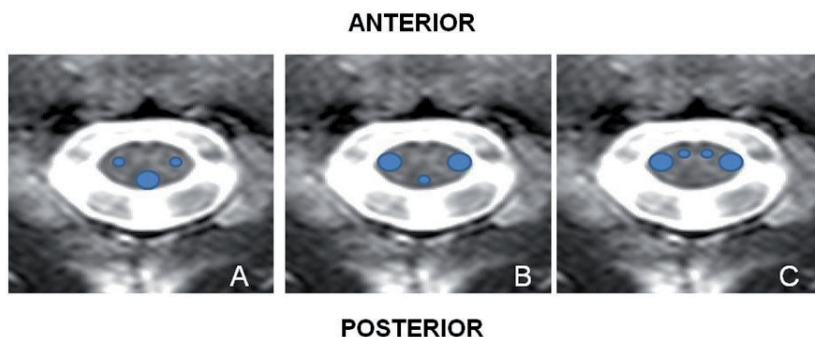
CONCLUSÃO

O acometimento de vias medulares é comum e muito relevante em diversas doenças neurodegenerativas. Em algumas delas, como nas degenerações espinocerebelares, os funículos posteriores são preferencialmente afetados (Figura 1A). Nas PEH e DNM, por outro lado, o dano envolve essencialmente os tratos corticoespinais e neurônios motores inferiores (Figura 1B). Nos últimos anos, a investigação destas mielopatias degenerativas tem se tornado mais fácil e precisa com as novas técnicas de imagem por RM. Isto tem permitido compreender melhor a extensão do dano em cada doença e seu impacto clínico, bem como explorar sua utilidade como biomarcador para diagnóstico e prognóstico.

Lista de abreviaturas

- SCA – Ataxia espinocerebelar
- SPG – Spastic paraplegia gene
- PEH – Paraparesia espástica hereditária
- SNC – Sistema nervoso central
- DNM – Doença do neurônio motor
- GRD – Gânglio da raiz dorsal
- AF – Ataxia de Friedreich
- ELA – Esclerose lateral amiotrófica
- RM – Ressonância magnética

Figura 1 - Imagem de ressonância magnética cervical (corte axial ponderado em T2) mostrando a representação esquemática das áreas medulares comprometidas nas diferentes doenças neurodegenerativas. (A) Ataxia de Friedreich: funículos posteriores > tratos corticoespinhais laterais; (B) Paraparesias espásticas hereditárias: tratos corticoespinhais laterais > funículos posteriores; (C) Esclerose lateral amiotrófica: tratos corticoespinhais laterais e cornos ventrais da medula.



Fonte: Elaborada pelos autores.

BIBLIOGRAFIA

1. AGOSTA, F. et al. A longitudinal diffusion tensor MRI study of the cervical cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 80, p. 53-55, 2009.
2. ALONSO, A. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol.*, v. 16, p. 745-751, 2009.
3. BRANCO, L. M. et al. Spinal cord atrophy correlates with disease duration and severity in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, v. 15, p. 93-97, 2014.
4. BRUYN, R. P. The neuropathology of hereditary spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg.*, v. 94, p. 16-18, 1992.
5. CAREW, J. D. et al. Magnetic resonance spectroscopy of the cervical cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, v. 12, p. 185-191, 2011.

6. COHEN-ADAD, J. et al. 7-T MRI of the spinal cord can detect lateral corticospinal tract abnormality in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, v. 47, p. 760-762, 2013.
7. CHEVIS, C. F. et al. Spinal cord atrophy correlates with disability in Friedreich's ataxia. *Cerebellum*, v. 12, p. 43-47, 2013.
8. CAMPUZANO, V. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*, v. 271, p. 1423-1427, 1996.
9. DURR, A. et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.*, v. 335, p. 1169-1175, 1996.
10. DE CASTILHOS, R. M. et al. Spinocerebellar ataxias in Brazil--frequencies and modulating effects of related genes. *Cerebellum*, v. 13, p.17-28, 2014.
11. DE MICHELE, G. et al. Magnetic resonance imaging in "typical" and "late onset" Friedreich's disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *Ital J Neurol Sci.*, v. 16, p. 303-308, 1995.
12. DELUCA, G. C.; EBERS, G. C.; ESIRI, M. M. The extent of axonal loss in the long tracts in hereditary spastic paraplegia. *Neuropathol Appl Neurobiol.*, v. 30, p. 576-584, 2004.
13. FABER, I. et al. Clinical features and management of hereditary spastic paraplegia. *Arq Neuropsiquiatr*, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 219-226, 2014.
14. FRANÇA JÚNIOR, M. C. et al. SPG4-related hereditary spastic paraplegia: frequency and mutation spectrum in Brazil. *Clin Genet*, v. 86, p. 194-196, set. 2013.
15. FINK, J. K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.*, v. 126, p. 307-328, 2013.

16. GARCÍA-MURIAS, M. et al. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain*, v. 135, p. 1423-1435, 2012.
17. HEDERA, P. et al. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology*, v. 47, p. 730-734, 2005.
18. HEDERA, P. Hereditary myelopathies. *Continuum Neurology*, v. 17, p. 800-815, 2011.
19. HIRANO, A. Neuropathology of ALS: an overview. *Neurology*, v. 47, p. 63-66, 1996.
20. KAWAGUCHI, Y. et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet.*, 1994, v. 8, p. 3, p. 221-228, 1994.
21. KIERNAN, M. C. et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet*, v. 377, p. 942-955, 2011.
22. KOEPPEN, A. H. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci*, v. 303, p. 1-12, 2011.
23. LUKAS, C. et al. Spinal cord atrophy in spinocerebellar ataxia type 3 and 6: impact on clinical disability. *J Neurol.*, v. 255, p. 1244-1249, 2008.
24. MASCALCHI, M. et al. Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol.*, v. 163, p. 187-191, 1994.
25. NAIR, G. et al. Diffusion tensor imaging reveals regional differences in the cervical spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage*, v. 53, p. 576-583, 2010.
26. POLO, J. M. et al. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain.*, v. 114, p. 855-866, 1991.

27. RÜB, U. et al. Consistent affection of the central somatosensory system in spinocerebellar ataxia type 2 and type 3 and its significance for clinical symptoms and rehabilitative therapy. *Brain Res ver.*, v. 53, p. 235-249, 2007.
28. RIESS, O. et al. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum*, v. 7, p. 125-137, 2008.
29. RUANO, L. et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*, v. 42, p.174-183, 2014.
30. SAKAI, T.; KAWAKAMI, H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology*, v. 46, p. 846-847, 1996.
31. SHIMIZU, H. Y. et al. Involvement of Onuf's nucleus in Machado-Joseph disease: a morphometric and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.*, v. 120, p. 439-448, 2010.
32. SPERFELD, A. D.; BAUMGARTNER, A.; KASSUBEK, J. Magnetic resonance investigation of the upper spinal cord in pure and complicated hereditary spastic paraparesis. *Eur Neurol.*, v. 54, p. 181-185, 2005.
33. VALDMANIS, P. N.; ROULEAU, G. A. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, v. 70, p. 144-152, 2008.
34. WESSEL, K. et al. Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.*, v. 238, n. 4, p. 225-230, 1989.

ESTIMULAÇÃO ELETROMAGNÉTICA REPETITIVA DA MEDULA ESPINHAL EM RATOS ACORDADOS

*Paulo Marcelo Gondim Sales
Francisco de Assis Aquino Gondim*

INTRODUÇÃO

A estimulação eletromagnética repetitiva (rEMS) de diferentes áreas do SNC é uma área de estudo multidisciplinar em franca expansão. Ela é a maneira não cirúrgica mais eficaz, menos invasiva e segura de se fazer a modulação de neurocircuitos, com numerosas possibilidades de aplicação.

Pode-se definir rEMS como a aplicação de um campo magnético repetitivo gerado por uma corrente elétrica aplicada sobre um tecido vivo com o intuito de modular suas atividades fisiológicas, que incluem “tônus” inflamatório, neurotrofia e regeneração neural. O primeiro registro histórico de neuromodulação para controle de dor data do ano 15 d.C. em Roma e não foi por meio de rEMS. Escríbônio notou que uma exposição acidental à arraia elétrica aliviou a dor de um indivíduo portador de gota, o que o fez recomendar o mesmo tratamento para dor em geral.¹ Foi apenas em 1831 que o físico inglês Michael Faraday descobriu o que hoje chamamos de indução eletromagnética (isto é, a indução de voltagem elétrica em um circuito submetido a um campo magnético). Este diálogo magnetismo-eletricidade foi o princípio-chave que nos permitiu utilizar

e melhor compreender os fenômenos gerados pela rEMS.

Estudos em humanos mostraram benefícios da estimulação magnética na medula espinhal para alívio dos sintomas dolorosos em pacientes com Síndrome Dolorosa Complexa Regional do tipo I² e no tratamento da síndrome pós-laminectomia.³ A rEMS periférica também traz benefícios no tratamento da dor em pacientes diabéticos,⁴ levando a uma maior investigação da rEMS na dor neuropática diabética e regeneração neural utilizando diferentes dosagens, intervalos de pausa e parâmetros de estimulação,⁵ apesar da carência de estudos randomizados para quantificar com segurança seus reais benefícios.⁶

A associação de rEMS com exercícios aeróbicos pode ser útil na redução de efeitos deletérios de lesões medulares,⁷ assim como pacientes portadores de Bexiga Neurogênica podem também ser beneficiados a partir da utilização de rEMS como tratamento adjuvante.⁸ Além disso, pode-se utilizar a rEMS para a produção de movimentos involuntários nos membros,⁵ mostrando a integridade de vias neurais responsáveis pelo controle motor.

ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA OU ELETROMAGNÉTICA?

Desde os tempos mais remotos o maior empecilho para a aplicação de estimulação elétrica foi a resistência elétrica que os tecidos vivos oferecem, o que gerava queimaduras, deterioração dos implantes e conseqüentes alterações na descarga efetiva oferecida. Diferentemente do que ocorre na estimulação elétrica, a baixa potência da estimulação magnética (hoje medida em Teslas) e a exígua profundidade para a oferta de disparos efetivos foram as limitações mais importantes que impediram a evolução dos estudos com rEMS, uma vez que os primeiros aparelhos não eram capazes de gerar uma descarga pulsátil uniforme de alta potência. Estas limitações são vencidas diuturnamente com a evolução paralela dos componentes nos novos aparelhos de estimulação, que hoje são cada vez mais leves, potentes e permitem inclusive a estimulação eletromagnética profunda,⁹ técnica antes tida como impraticável à luz dos conhecimentos das décadas passadas e que é hoje conhecida como dTMS (*Deep Transcranial Magnetic Stimulation*), com aplicações em estudo que incluem recuperação motora pós-AVC¹⁰ e autismo.¹¹

Tudo isso coloca a rEMS em pé de superioridade sobre a estimulação elétrica direta quando o objetivo é uma estimulação regional, como no caso de estimulações na medula espinhal. Todavia, o grande trunfo da estimulação elétrica sobre a rEMS ainda é sua melhor seletividade a nível microscópico.

ESTIMULAÇÃO MEDULAR: COMO MODULAR A MODULAÇÃO?

Os campos magnéticos, cuja ação em muitos pontos similar à da acupuntura, alteram a percepção de dor por efeitos diretos na forma de disparo neuronal, movimentos no fluxo de cálcio, níveis de endorfina e regeneração neural.¹² Há evidência de que rEMS induz facilitação da regeneração neural em gatos¹³ e ratos,¹⁴ modula os limiares de percepção térmica somatossensorial¹⁵ e altera os níveis cerebrospinais de BDNF em humanos.¹⁶

Diversos fatores estão envolvidos na modulação de uma resposta neural com estimulação eletromagnética, os quais podem ser didaticamente divididos em três grandes categorias (Quadro 1):

Quadro 1 – Fatores que influenciam a resposta à Estimulação Eletromagnética.

Modais
<ul style="list-style-type: none"> • Natureza da Estimulação (Eletromagnética, Elétrica, Química ou outras) • Potência do Disparo (Medida em múltiplos do Limiar Motor)
Espaciais
<ul style="list-style-type: none"> • Distância do Aparelho Estimulador ao Tecido-Alvo (Medida em Centímetros [cm]) • Grau de Contato: Direta [distância≈0cm] ou Indireta • Sítio-Alvo de Estimulação: Superficial ou Profundo
Temporais
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de Disparo (Pulsátil ou Contínuo) • Frequência de Disparos (Medida em Hertz [Hz]) • Categorias: Alta Frequência (>1Hz), Baixa Frequência (≤1Hz) • Duração dos Trens de Disparos (Medida em segundos [s]) • Tempo de Pausas (Medido em segundos [s]) • Periodicidade da Sessão (Sustentada ou Episódica) • Quantidade Absoluta de Disparos [n]

Fonte: Elaborada pelos autores.

Fatores Modais

Existem várias formas de modulação da atividade neural: elétrica (Direta), magnética (Indireta), química (Indireta). Intuitivamente pode-se pensar que uma maior potência de estimulação com menor tempo de pausas levaria a um maior efeito, o que não é verdade. Com maior tempo de pausa, pode ser necessário alterar a resposta da rEMS e modificar a neuroplasticidade. Um estudo recente mostrou que rEMS em baixa potência (0,7mTeslas) induz a ativação da via Nrf2,¹⁷ antioxidante, associada à neuroproteção.

Fatores Espaciais

A distância do aparelho estimulador ao sítio-alvo exerce um papel central na rEMS. A depender da distância empregada, um campo pode “penetrar” com maior ou menor profundidade. Além disso, a forma e tamanho das bobinas de rEMS alteram o padrão e a profundidade dos campos gerados. A qualidade dos materiais condutores e a estabilidade da rede elétrica e do aterramento também determinam a uniformidade do campo final. Por fim, a presença de materiais ferromagnéticos pode não somente modificar as características finais do campo, como também levar à produção de faíscas e choques elétricos em um fenômeno conhecido como “Voltagem Induzida”. Por isso é essencial remover quaisquer objetos metálicos do local em que serão executados experimentos com rEMS. Estimula-se a leitura sobre diretrizes de segurança, ética e aplicações da rEMS na pesquisa e prática clínica.¹⁸

Fatores Temporais

A unidade básica de rEMS é chamada de Trem de Estimulação, que consiste de uma série de pulsos gerados em uma determinada frequência e duração com pausas intercaladas. De maneira geral, a estimulação eletromagnética é oferecida na forma de pulsos, mas teoricamente é possível aplicar um disparo contínuo (não pulsátil)

de estimulação. Na prática isso é barrado por limitações técnicas, principalmente na temperatura das bobinas.

A frequência de disparo dos pulsos eletromagnéticos certamente é o parâmetro mais importante da rEMS. Altas frequências são, em geral, capazes de levar à excitação neuronal e intercaladas por períodos de pausa, assim como baixas frequências costumam levar à inibição e são aplicadas continuamente.¹⁸ Contudo, o efeito final observado pode ser paradoxalmente o inverso, caso “excitemos” circuitos inibitórios, por exemplo, o que vai – em última instância – levar a uma inibição mais acentuada.

O uso de rEMS em sessões é consagrado pela literatura mundial, diferentemente da estimulação elétrica, que em geral é sustentada ou disparada por um determinado evento, como uma arritmia por exemplo. A quantidade absoluta de disparos (η) pode ser calculada pela fórmula:

$$\left(\frac{\text{Tempo da Sessão (em segundos)}}{\text{Tempo de Trens (s)} + \text{Tempo de Pausa(s)}} \right) \times \text{Frequência (Hz)} \times \text{Tempo de Trens (s)}$$

ESTIMULAÇÃO ELETROMAGNÉTICA EM RATOS ACORDADOS

Leydeker e colaboradores¹⁹ publicaram um modelo recente em que foi utilizada rEMS em uma frequência de 15Hz combinada a um programa de exercícios aeróbicos para a reabilitação de camundongos submetidos à contusão medular crônica. Foi evidenciado que animais submetidos à terapia com rEMS adjuvante apresentaram uma reabilitação sensivelmente melhor, assim como uma análise histológica *in vitro* demonstrou níveis de D-Aspartato radioativos aumentados (um marcador de liberação glutamatérgica) nas medulas espinhais expostas a rEMS.

Em nossos estudos preliminares,²⁰ avaliamos as alterações locomotoras e comportamentais induzidas por rEMS em ratos Wistar adultos acordados imobilizados em um aparato de madeira.

O protocolo foi dividido em dois dias. No primeiro dia, os animais foram expostos ao som do aparelho de estimulação eletromagnética com o equipamento encostado em seu dorso, mas sem aplicar estimulações efetivas (*Sham*), enquanto no segundo houve a exposição a trens repetidos de estimulação eletromagnética nos seguintes parâmetros: **Potência** = 2x Limiar Motor, **Frequência** = 20Hz, **Trens de Estimulação** = 5 segundos, **Pausas** = 10 segundos, **Tempo de Sessão** = 5 minutos.

Para a medição do limiar motor foi aplicado o menor estímulo 10 vezes capaz de gerar 6 movimentações efetivas da cauda do animal na altura da proeminência cervical (vértebra C7).

Após receber Fala Estimulação (*Sham*) ou “Estimulação Verdadeira”, os animais tiveram seu comportamento exploratório registrado em uma gaiola de madeira através de vídeo-câmera. O tempo de Exploração (*Walking*), Escalada (*Climbing*), Higienização (*Grooming*) e o tempo gasto no canto da gaiola (*Cornering*) foram registrados de modo similar ao protocolo proposto por Câmara e colaboradores.²¹

Além disso, em outros 4 grupos de animais foram administrados tratamentos farmacológicos com Haloperidol em doses alta e baixa (0,3 mg/Kg e 0,1 mg/Kg respectivamente), além de Levodopa 250 mg/Kg + Benserazida 25 mg/Kg (LB) em tratamento agudo e crônico (1 e 7 dias respectivamente).

Animais submetidos à rEMS reduziram significativamente o tempo de exploração (*Walking*) e aumentaram o tempo gasto no canto da gaiola. O tratamento com Haloperidol em baixa dose reduziu significativamente o tempo de *Walking*, *Climbing* e *Grooming*, assim como aumentou o *Cornering*, ao passo que em alta dose não houve redução do tempo de *Cornering*, o que provavelmente é um artefato metodológico devido à intensa catalepsia gerada pela administração do Haloperidol nesta dosagem, a ponto de praticamente paralisar os animais (fenômeno conhecido como *Freezing*).

Foi observado que o Limiar Motor de animais que receberam o tratamento agudo com LB foi significativamente menor que o dos outros animais, além de ter havido redução dos tempos de *Walking* e *Climbing*. Este efeito foi ainda mais intenso no tratamento crônico que no agudo, havendo uma intensificação do fenômeno após doses repetidas de levodopa.

PERSPECTIVAS FUTURAS PARA A ESTIMULAÇÃO TRANSMAGNÉTICA MEDULAR

A não invasividade é uma forte vantagem que coroa a rEMS como modalidade de neuroestimulação. No entanto, uma revisão sistemática Cochrane recente mostrou que os estudos em tratamento de dor com a rTMS não apresentam resultados consistentes.²² São necessários novos estudos também para avaliar os efeitos da rEMS sobre a medula espinhal, incluindo regeneração neural e migração astrocitária regional.²³

Estudos que utilizam rEMS como terapia adjuvante no trauma raquimedular e para regeneração neural são cada vez mais frequentes. Contudo, no Brasil o Conselho Federal de Medicina – por meio de sua resolução 1.986/2012²⁴ – apenas autoriza o uso da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (rTMS) para o tratamento de Depressão, Alucinações Auditivas ou planejamento neurocirúrgico (neuronavegação), sendo mantidas como experimentais, por hora, rTMS para outras indicações ou mesmo a rTMS profunda (dTMS), sem haver qualquer menção há rEMS na medula espinhal.

Ainda restam numerosas dificuldades técnicas a serem vencidas: controle da temperatura das bobinas (sessões mais prolongadas), potência máxima dos equipamentos e intermitência das sessões, mas o campo de estudo em rEMS é bastante promissor. Diversas diretrizes internacionais procuram regulamentar a estimulação elétrica espinhal para o manejo da dor.^{25, 26, 27} Espera-se que iniciativas similares também ocorram com a rEMS após uma melhor avaliação de seus reais efeitos e indicações terapêuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. GILDENBERG, P. L. History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain. *Pain Medicine*, v. 7, p. 7-13, 2006.
2. JENSEN, T. S.; MADSEN, C. S.; FINNERUP, N. B. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*, v. 22, n. 5, p. 467-74, out. 2009.

3. REVERBERI, C.; DARIO, A.; BAROLAT, G. Spinal cord stimulation (SCS) in conjunction with peripheral nerve field stimulation (PNfS) for the treatment of complex pain in failed back surgery syndrome (FBSS). *Neuromodulation*, v. 16, n. 1, p. 78-82, 2013.
4. WEINTRAUB, M. I. et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 84, n. 5, p. 736-46, maio 2003.
5. WEINTRAUB, M. I. et al. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 90, n. 7, p. 1102-1109, jul. 2009.
6. LIHUA, P. et al. Spinal cord stimulation for cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 28, n. 2, 2013.
7. AHMED, Z.; WIERASZKO, A. Combined effects of acrobatic exercise and magnetic stimulation on the functional recovery after spinal cord lesions. *J Neurotrauma*, v. 25, n. 10, p. 1257-1269, out. 2008.
8. TSAI, P. Y. et al. Efficacy of functional magnetic stimulation in neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury. *J Rehabil Med*, v. 41, n. 1, p. 41-47, jan. 2009.
9. DENG, Z. D.; LISANBY, S. H.; PETERCHEV, A. V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, v. 125, n. 6, p. 1206-1212, 2013.
10. CHIEFFO, R. et al. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function after stroke: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*, v. 95, n. 6, p. 1141-1147, 2014.
11. ENTICOTT, P. G. et al. A Double-blind, Randomized Trial of Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Autism Spectrum Disorder. *Brain Stimul*, v. 7, n. 2, p. 206-211, 2014.

12. UZUNCA, K.; BIRTANE, M.; TASTEKIN, N. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in lateral epicondylitis. *Clin Rheumatol.*, v. 26, n. 1, p. 69-74, jan. 2007.
13. CROWE, M. J. et al. Exposure to pulsed magnetic fields enhances motor recovery in cats after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, v. 28, n. 24, p. 2660-2666, 2003.
14. BERVAR, M. Effect of weak, interrupted sinusoidal low frequency magnetic field on neural regeneration in rats: functional evaluation. *Bioelectromagnetics*, v. 26, n. 5, p. 351-356, 2005.
15. ALBU, S. et al. Modulation of thermal somatosensory thresholds within local and remote spinal dermatomes following cervical repetitive magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, v. 555, p. 237-42, Oct. 25 2013.
16. GAEDE, G. et al. Effects of Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentration in Healthy Volunteers. *Neuropsychobiology*, v. 69, n. 2, p. 112-119, 2014.
17. TASSET, I. et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields activate the antioxidant pathway Nrf2 in a Huntington's disease-like rat model. *Brain Stimul.*, v. 6, n. 1, p. 84-86, 2013.
18. ROSSI, S. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, v. 120, n. 12, p. 2008-2039, 2009.
19. LEYDEKER, M. et al. The effects of 15Hz trans-spinal magnetic stimulation on locomotor control in mice with chronic contusive spinal cord injury. *Electromagn Biol Med.*, v. 32, n. 2, p. 155-164, jun. 2013.
20. SALES Sales P. M. G. et al. Motor and Locomotor Behavioral Changes Induced by Repetitive Electromagnetic Stimulation of the Spinal Cord. In: Annual Meeting of the American Aca-

- demy of Neurology, 2011, Honolulu. *Neurology*, v. 76, 2011, p. A37-A37.
21. CAMARA, C. C. et al. Motor behavioral abnormalities and histopathological findings of Wistar rats inoculated with HTLV-1-infected MT2 cells. *Braz J Med Biol Res*, v. 43, n. 7, p. 657-662, Jul. 2010.
 22. CONNELL, N. E. et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 4, 11 abr. 2014.
 23. FANG, Z. Y. et al. Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes. *Electromagn Biol Med.*, v. 29, n. 3, p. 113-121, 2010.
 24. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Resolução cfm 1.986/2012*. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2012/1986_2012.pdf>. 2012. Acesso em: 23 mar. 2013.
 25. MAILIS, A.; TAENZER, P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag.*, v. 17, n. 3, p. 150-158, 2012.
 26. THE BRITISH PAIN SOCIETY. Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice. Disponível em: <http://www.britishpainsociety.org/book_scs_main.pdf 2009>. Acesso em: 23 mar. 2013.
 27. CANADIAN PAIN SOCIETY SPECIAL INTEREST GROUP ON NEUROPATHIC PAIN. Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain: Summary of Literature. Institute of Health Economics - Alberta Canada. 2008. Disponível em <http://www.canadianpain-society.ca/pdf/spinal_cord_stimulation_final_report.pdf>. Acesso em: 20 out. 2009.

OS AUTORES

Francisco de Assis Aquino Gondim

Chefe do Serviço de Neurologia da UFC, Médico, Mestre e Doutor em Farmacologia pela UFC e Livre Docente em Neurologia (Faculdade de Medicina da USP, Ribeirão Preto); Especialista em Neurologia (American Academy of Neurology e Academia Brasileira de Neurologia) e Neurofisiologia Clínica/EMG pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica/American Academy of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Residência em Neurologia, Saint Louis University, EUA, sub-especialização em Neurological Critical Care e Instrutor Clínico na Washington University School of Medicine e em Clinical Neurophysiology na Cornell University. Pesquisador do CNPq, secretário do DC de Neuropatias Periféricas da ABN, professor adjunto da UFC desde 2004, ex International Councilor da Autonomic Nervous System section, American Academy of Neurology, Professor Associado em Neurologia na Saint Louis University e professor da Unichristus.

Florian Patrick Thomas

Professor de Neurologia e Fisioterapia, Professor Associado de Virologia Molecular na Saint Louis University, Missouri; Médico, Psicólogo e Doutor em Microbiologia (Rheinische Friedrich-Wilhelms University, Alemanha), Fellow em Doenças Neuromusculares e Neuroimunologia (Columbia University), PhD em Experimental Medicine pela McGill University, Canadá, Residência em Neurologia pela Case Western University, Ex-Chefe do Serviço de Doenças

Medulares do VA Medical Center, Chefe do Serviço de Esclerose Múltipla do VA Medical Center, St. Louis University, St. Louis, Missouri; Editor-Chefe, Journal of Spinal Cord Medicine

José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1996), mestre e doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (1999 e 2005, respectivamente). Professor Adjunto III na área de Fisiologia Humana da Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Sobral/UFC e da Pós-Graduação em Biotecnologia da Faculdade de Medicina de Sobral-UFC. Pesquisador de Produtividade Individual do Interior (BPI-FUNCAP), onde desenvolve pesquisas na área de Motilidade Gastrointestinal e Regulação do Volume do Líquido Extracelular.

LISTA DE AUTORES COLABORADORES:

Alberto Rolim Muro Martinez

Médico neurologista, doutorando do Departamento de Neurologia, FCM-UNICAMP

Amilton Antunes Barreira

Médico neurologista, Professor Titular em Neurologia, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, USP-FMRP

Antonio Pinto de Melo Neto

Estudante de Medicina, bolsista (PIBIC/CNPq), Universidade Federal do Ceará

Armenio Aguiar dos Santos

Professor Titular de Fisiologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará

Arnaldo da Mota Arruda

Médico neurocirurgião, Professor de Neurologia e Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará

Beatriz Soares Brito

Estudante de Medicina, bolsista Jovens Talentos, Universidade Federal do Ceará

Carlos Augusto Ciarlini Teixeira

Médico neurologista, Professor Associado em Neurologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará

Davi Farias de Araújo

Estudante de Medicina, bolsista (PIBIC/CNPq), Presidente da Liga Acadêmica de Neurociências (NEUROLIGA) e LICENNE, Universidade Federal do Ceará

Diego Bandeira

Médico neurorradiologista do Hospital Regional Norte de Sobral

Doralina Guimarães Brum de Souza

Médica neurologista, Professora do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Florian Patrick Thomas

Médico neurologista, Professor Doutor, Titular em Neurologia, Departamento de Neurologia e Psiquiatria, Saint Louis University, diretor do centro da Multiple Sclerosis Society em Saint Louis, Missouri, EUA, ex-chefe do serviço de traumatismo raquimedular do St. Louis VA Medical Center

Francisco de Assis Aquino Gondim

Médico neurologista e neurofisiologista clínico, Professor Doutor em Neurologia e Semiologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará

Francisco Hélio Rola

Médico, Professor Aposentado, Membro do PROPAP, orientador da Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará

Francisco José Mont'Alverne

Médico neurologista, coordenador do Serviço de Neurorradiologia Intervencionista do Hospital Geral de Fortaleza e do Hospital Regional Norte de Sobral

Gerardo Cristino Filho

Médico neurocirurgião, Professor de Neurocirurgia, Faculdade de Medicina de Sobral, Universidade Federal do Ceará

Ítalo Sérgio Cavalcante Oliveira

Estudante de Medicina, bolsista (PIBIC/CNPq), Universidade Federal do Ceará

José Ronaldo Vasconcelos da Graça

Médico, Professor de Fisiologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral

Keven Ferreira da Ponte

Neurorradiologista do Hospital Regional Norte de Sobral, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina UFC-Sobral

Marcondes C. França Jr

Neurologista e neurofisiologista clínico, Professor Doutor, Departamento de Neurologia, FCM – UNICAMP

Otoni Cardoso do Vale

Médico neurologista, Professor Associado em Neurologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

Paulo Marcelo Gondim Sales

Médico, mestrando no Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Universidade Federal do Ceará

Paulo Roberto Lacerda Leal

Neurocirurgião, mestre em neurociências pela Université Pierre et Marie Curie-Paris/França, Doutorando em cirurgia no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Universidade Federal do Ceará

Willy Okoba

Médico, residente de Cirurgia Geral da Santa Casa de Misericórdia de Sobral



Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará – UFC
Av. da Universidade, 2932 – fundos – Benfica
Fone: (85) 3366.7485 / 7486
CEP: 60020-181 – Fortaleza – Ceará
imprensa.ufc@pradm.ufc.br

A Universidade Federal do Ceará contribui por excelência para a educação e para a ciência em nosso país. Como um dos seus avanços acadêmicos, merece destaque o desenvolvimento da pós-graduação, que fortalece o pilar da formação de recursos humanos por meio da pesquisa.

A pós-graduação brasileira, sistematicamente avaliada nas últimas décadas, ganha credibilidade, e seus pesquisadores gozam de reconhecimento internacional. Nesse processo, o livro integra a produção intelectual acadêmica das múltiplas áreas que compõem o quadro científico da Universidade e apura os esforços dos pesquisadores que veiculam parte de sua produção nesse formato.

A Coleção de Estudos da Pós-Graduação foi criada, portanto, para apoiar os programas de pós-graduação *stricto sensu* da UFC e consolidar uma política acadêmica, científica e institucional de valorização da pesquisa, ao franquear o curso da produção intelectual em forma de livro.

ISBN 978-85-7485-256-0



9 788574 852560