

“A Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi), segue sua trajetória mantendo sua missão e o compromisso com educação continuada de excelência, baseado em evidências científicas e boas práticas clínicas dentro da realidade do nosso país.”

sbni sociedade brasileira
de neurologia infantil

Livro dos Departamentos Científicos da sbni – 2025

Livro dos Departamentos Científicos da **sbni** – 2025

Editores

Juliana Gurgel Giannetti
Simone Consuelo de Amorim
Ricardo Silva Pinho

O *Livro dos Departamentos Científicos da SBNi* foi concebido como propósito de fortalecer uma das missões mais importantes da nossa sociedade: promover a educação continuada em Neurologia Infantil.

Em um cenário de avanços tão rápidos no conhecimento científico, sentimos a necessidade de reunir, em uma fonte anual, conteúdos elaborados por especialistas de cada área, combinando atualização científica com recomendações práticas, sempre voltadas à realidade de nossas atividades.

Nosso objetivo é oferecer um material de referência que inspire, apoie e facilite a atuação dos neurologistas infantis em todas as regiões do Brasil.

Cada capítulo deste livro é resultado do trabalho cuidadoso e colaborativo de membros dos diferentes Departamentos Científicos da SBNi, que gentilmente dedicaram seu tempo e experiência para tornar este projeto possível.

Atualmente, a SBNi conta com oito Departamentos Científicos (DCs), representados por cores que simbolizam suas áreas de atuação:

- Departamento Científico de Epilepsia
- Departamento Científico de Doenças Neuromusculares
- Departamento Científico de Distúrbios do Movimento
- Departamento Científico de Neuroimunologia
- Departamento Científico de Transtornos do Neurodesenvolvimento
- Departamento Científico de Neurogenética
- Departamento Científico de Sono
- Departamento Científico de Cuidados Paliativos

O lançamento do primeiro exemplar durante o 20º Congresso Brasileiro de Neurologia Infantil, simboliza não apenas a celebração da trajetória científica da SBNi, mas também o espírito de união e compartilhamento que nos move.

Desejamos a todos uma excelente leitura!

Juliana Gurgel Giannetti
Presidente da SBNi



Livro dos Departamentos Científicos da **sbni** – 2025

**Diretoria da Sociedade Brasileira de
Neurologia Infantil (2024-2025)**

Presidente: Juliana Gurgel Giannetti

Vice-Presidente: Ricardo Silva Pinho

Tesoureira: Simone Consuelo Amorim

Secretária: Kette Valente

Livro dos Departamentos Científicos da SBNI – 2025

Copyright© 2025 Segmento Farma Editores Ltda.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento dos editores. Todos os direitos desta edição estão reservados a Segmento Farma Editores Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Livro dos departamentos científicos da SBNI 2025 /
editores Juliana Gurgel Giannetti, Simone Consuelo
de Amorim, Ricardo Silva Pinho. -- 1. ed. --
São Paulo : Segmento Farma Editores, 2025.

Vários autores.

ISBN 978-85-7900-141-3

1. Doenças do sistema nervoso - Diagnóstico
2. Educação continuada 3. Neurologia infantil
4. Pesquisa científica 5. Saúde pública I. Giannetti,
Juliana Gurgel. II. Amorim, Simone Consuelo de.
III. Pinho, Ricardo Silva.

25-314466.0

CDD-616.804

NLM-WL 300

Índices para catálogo sistemático:

1. Educação continuada : Doenças neurológicas :
Medicina 616.804

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Índices para catálogo sistemático:



Impresso no Brasil
2025

Sumário

Autores.....	4
Apresentação.....	6
1. Síndrome de espasmos epiléticos infantis	7
Ana Carolina Coan	
Kette Valente	
Letícia Pereira de Brito Sampaio	
2. Síndrome do bebê hipotônico.....	17
Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo	
Juliana Gurgel-Giannetti	
Marco Antônio Veloso de Albuquerque	
Michele Michelin Becker	
3. Estado de mal distônico ou status distônico	37
Simone Amorim	
Patrícia Dumke da Silva Möller	
Danilo de Assis Pereira	
4. Protocolo de investigação e tratamento inicial das doenças neuroimunológicas do sistema nervoso central na infância e na adolescência	53
Bruna Klein da Costa	
Manuela de Oliveira Fragomeni	
Renata Barbosa Paolilo	
5. Recomendações e orientações para diagnóstico, investigação e abordagem terapêutica do transtorno do espectro autista	65
Erasmus Barbante Casella	
Helio van der Linden Junior	
Júlio Amaro de Sá Koneski	
6. Polissonografia	77
Caroline Pereira Borginho	
Leticia Azevedo Soster	
7. Neurogenética de sobrevivência	85
André Luiz Santos Pessoa	
Emília Katiane Embiruçu	
Fernando Kok	
8. Cuidados paliativos na neurologia infantil	105
Mariana Ribeiro Marcondes da Silveira	
Patrícia Gushiken Takahashi	
Sandra Caires Serrano	

Autores

Ana Carolina Coan

Doutora em Neurociências pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Professora livre-docente de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia (Unicamp)

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo

Neurologista Infantil; Professora Associada de Neuropediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Pesquisadora do Centro de Pesquisa em Doenças Neuromusculares do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da UFRJ

André Luiz Santos Pessoa

Neurologia Infantil e Neurogenética pela Universidade de São Paulo (USP); Doutorado em Ciências pela USP; Professor Adjunto da Universidade Federal do Ceará (UFC); Chefe do Serviço de Neurologia e Neurogenética do Hospital Infantil Albert Sabin (Fortaleza CE); Coordenador do Departamento Científico de Neurogenética da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi); Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM)

Bruna Klein da Costa

Médica pela Universidade Federal de Santa Maria; Neurologista pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Doutora em Medicina e Ciências da Saúde – Neurociências/Neuroimunologia pela PUCRS

Caroline Pereira Borginho

Neuropediatra e Médica do Sono pela Universidade de São Paulo (USP); Assistente do Laboratório de Polissonografia do Instituto de Medicina Física e Reabilitação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Danilo de Assis Pereira

Neurologista Infantil; Mestre em Educação e Saúde pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP); Doutorando em Ciências Médicas na área de Neurologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Professor da Disciplina de Neurologia Infantil na PUC-SP

Emília Katiane Embiruça

Neuropediatra; Mestre em Neurociências pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Doutora em Neurologia, área de Neurogenética pela Universidade de São Paulo (USP); Neuropediatra do Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Professor

Edgard Santos (UFBA); Coordenadora dos ambulatórios de Neurogenética e Neurometabólica do Centro de Referência em Doenças Raras; Professora Adjunta do Curso de Medicina e Professora do Mestrado em Farmácia, ambos da UFBA

Erasmio Barbante Casella

Neurologista Infantil pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Doutorado em Neurologia pela FMUSP; Professor Livre-Docente em Neurologia pela FMUSP; Coordenador do Ambulatório de Transtornos do Neurodesenvolvimento do Instituto da Criança do HCFMUSP; Professor da Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da FMUSP

Fernando Kok

Professor titular de Neurologia Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Pós-doutorado pela Universidade Johns Hopkins (Baltimore, EUA); Doutorado em Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP); Título de Especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica; Título de Especialista em Patologia Clínica e Medicina Laboratorial pela Sociedade de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e Título de Especialista em Neurologia pela Academia Brasileira de Neurologia; Desde 2002, Pesquisador associado do Centro de Estudos do Genoma Humano da USP; Sócio fundador da Mendelics Análise Genômica

Hélio van der Linden Júnior

Médico com Residência e Título de Especialista em Pediatria, Neurologia Infantil e Neurofisiologia; Especialização em Epilepsia pela Universidade de São Paulo (USP) e Medicina do Sono pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp); Pós-graduação em Análise do Comportamento Aplicada pelo CBI of Miami; Neurologista Infantil e Neurofisiologista do Centro de Reabilitação Dr. Henrique Santillo (CRER-GO) e Hospital da Criança e Adolescência do Estado de Goiás

Juliana Gurgel Giannetti

Neurologista Infantil; Professora Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Doutorado em Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP); Pós-Doutorado em Neurogenética e Doenças Mitocondriais pela Columbia University, Nova York

Júlio Amaro de Sá Koneski

Neurologista Infantil; Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC);

Doutor em Neurologia pela Universidade de São Paulo (USP); Professor e Coordenador da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade da Região de Joinville (Univille); Neurologista Infantil da Maternidade Darci Vargas (MDV)

Kette Valente

Doutorado em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Livre-docência em Neurologia pela FMUSP; Médica Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP

Leticia Azevedo Soster

Neuropediatra; Neurofisiologista Clínica e Médica do Sono; Pós-doutora pela Université Paris Cité e Universidade de São Paulo (USP); Responsável pelo Serviço de Sono Infantil do Instituto da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICR-HCFMUSP); Coordenadora da Pós-Graduação em Sono e Neurofisiologista do Hospital Israelita Albert Einstein

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Coordenadora do Departamento de Neurologia Infantil do Instituto da Criança da FMUSP

Manuela de Oliveira Fragomeni

Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); Residência Médica em Pediatria pelo Hospital Geral Roberto Santos (HGRS); Residência Médica em Neurologia Pediátrica pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp); Mestre em Neurologia e Neurociências pela EPM-Unifesp

Marco Antônio Veloso de Albuquerque

Neurologista Infantil; Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP); Médico-assistente e Coordenador da Residência Médica em Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Mariana Ribeiro Marcondes da Silveira

Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Neurologia Pediátrica, Neurofisiologia e Epilepsia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Pós-Graduação em Cuidados Paliativos Pediátricos pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês, com Certificado de Área de Atuação em Neurologia Pediátrica, Neurofisiologia Clínica e Medicina Paliativa pela Associação Médica Brasileira (AMB); Médica

assistente da Divisão de Neurologia do Instituto Central do HCFMUSP e da Unidade de Dor e Cuidados Paliativos Pediátricos do Instituto da Criança (HCFMUSP)

Michele Michelin Becker

Neurologista Infantil; Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente; Responsável pelo Ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Preceptora de Residência Médica de Neurologia Infantil do HCPA e do Hospital da Criança Conceição (HCC)

Patricia Dumke da Silva Möller

Neurologista Infantil; Especialização em Transtornos do Movimento Pediátrico no Hospital Universitário de Colônia, Alemanha; Responsável pelo Ambulatório de Transtornos do Movimento Pediátricos do Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Patricia Gushiken Takahashi

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Residência em Pediatria e Neurologia Pediátrica pelo Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP; Preceptoria em Neurologia Pediátrica no HCFMUSP; Pós-Graduação em Cuidados Paliativos Pediátricos pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês

Renata Barbosa Paolilo

Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Residência Médica em Pediatria e Neurologia Pediátrica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); Doutora em Ciências pela FMUSP

Sandra Caires Serrano

Pediatra; Neurologista Infantil e Emergencista Pediátrica, com área de atuação em Dor e em Cuidados Paliativos pela Associação Médica Brasileira (AMB); Co-editora do Tratado de Dor da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED); Coordenadora do Comitê de Cuidados Paliativos da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED); Sócia-fundadora da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP); Mestre em Ciências da Saúde com área de concentração em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente; Assistente de Ensino em Emergência Pediátrica no Hospital Santa Marcelina, em São Paulo

Simone de Amorim

Neurologista Infantil e Neurofisiologista Clínica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP); Doutora em Neurociências pelo HCFMUSP; Coordenadora do Ambulatório de Toxina Botulínica Terapêutica na Infância do HCFMUSP

Apresentação

Uma das missões mais importantes da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi) é promover a educação continuada em Neurologia Infantil. Essa missão vem sendo cumprida de forma constante e cuidadosa por meio das Reuniões Interserviços para Discussão de Casos Clínicos, dos Encontros Regionais, do nosso Congresso Anual e, também, por meio da disponibilização de conteúdos científicos no site da SBNi.

Neste ano, comemoramos 20 anos em que realizamos os congressos anuais da SBNi e temos a satisfação de inaugurar uma nova modalidade de educação continuada: o *Livro dos Departamentos Científicos da SBNi*. Esta publicação não se trata de um livro isolado, mas sim do primeiro volume de uma série, que reunirá capítulos de revisão e de condutas clínicas elaborados por cada um dos Departamentos Científicos que compõem a nossa Sociedade.

Cada capítulo poderá ser identificado por cores distintas, correspondentes ao respectivo Departamento Científico. A escolha das cores foi feita em consonância com os temas principais de cada área, muitos dos quais já são amplamente reconhecidos em campanhas de conscientização. Os capítulos foram redigidos por profissionais experientes nas diversas subáreas da Neurologia Infantil, apresentando conteúdo atual, didático e adaptado à realidade brasileira, sem abrir mão do rigor e do embasamento científico.

Esperamos que o *Livro dos Departamentos Científicos da SBNi*, com seus volumes anuais, se torne uma fonte contínua de conhecimento científico e prático, trazendo atualizações e contribuindo para o aperfeiçoamento da atuação clínica dos neurologistas infantis em todo o Brasil.

Por fim, expressamos nossa profunda gratidão a todos os colegas que, ao longo de mais de um ano, dedicaram-se com entusiasmo e espírito colaborativo para que este projeto se tornasse realidade em 2025.

Juliana Gurgel Giannetti
Presidente da SBNi – 2024-2025

1.

Síndrome de espasmos epilépticos infantis

Ana Carolina Coan

Kette Valente

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Definição

A síndrome de espasmos epilépticos infantis, em inglês *infantile epileptic spasms syndrome* (IESS), é um termo proposto para englobar tanto a clássica síndrome de West quanto os casos em que lactentes apresentam espasmos epilépticos, mas não preenchem todos os critérios tradicionais da tríade espasmos epilépticos, hipsarritmia e regressão ou estagnação do desenvolvimento. A inclusão do termo “epiléptico” foi recomendada para evitar confusão com espasmos não epilépticos e destacar a natureza epiléptica do quadro.¹

Epidemiologia e prevalência

A incidência estimada é de cerca de 30 casos por 100 mil nascidos vivos, representando aproximadamente 10% de todas as epilepsias com início antes dos 3 anos de idade.² Há discreta predominância no sexo masculino. Estudos sugerem maior prevalência em países de latitudes mais altas.²

Importância do reconhecimento precoce

Diagnóstico e tratamento rápidos são fundamentais, pois a redução do tempo entre o início dos espasmos e o início da terapêutica está associada ao melhor prognóstico do neurodesenvolvimento e controle das crises epiléticas.³

Aspectos clínicos

Características dos espasmos epilépticos^{1,4}

Os espasmos epilépticos são o principal tipo de crise na IESS e são caracterizados por:

- Contrações tônicas breves da musculatura axial, com duração superior a três segundos.
- Podem ser flexores, extensores ou mistos.
- Ocorrem em séries ou salvas, frequentemente ao despertar.
- Expressão clínica variável: desde movimentos sutis (movimentos de cabeça ou oculares) até espasmos tônicos mais evidentes.
- Simétricos ou assimétricos.

Idade de início^{1,4}

Usualmente entre 3 e 12 meses de vida, com pico entre 3 e 7 meses. O intervalo típico de duração da IESS é de 1 a 24 meses. O início antes dos

3 meses de vida está frequentemente associado às encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento de início muito precoce.

Outros sinais e sintomas associados^{1,4}

Crises focais podem coexistir, especialmente em etiologias estruturais (como esclerose tuberosa ou displasia cortical). Em alguns casos, ocorre evolução para outras síndromes epiléticas, sobretudo a síndrome de Lennox-Gastaut, em até 30% dos pacientes.

Desenvolvimento neurológico e atraso psicomotor^{1,3,4}

Antes do início dos espasmos, o desenvolvimento pode ser normal ou já apresentar sinais de atraso. Com o início da IEES, observam-se frequentemente regressão, estagnação ou desaceleração do desenvolvimento, podendo se manifestar inicialmente como perda de atenção visual ou alterações na responsividade social. O atraso neuropsicomotor e o déficit cognitivo subsequente são comuns, sendo mais graves em etiologias genéticas ou estruturais e em casos de atraso no início do tratamento.

Diagnóstico da síndrome de espasmos epiléticos infantis

O diagnóstico dos espasmos epiléticos pode ser realizado pela história clínica e corroborado pelo exame de eletroencefalograma (EEG). Vídeos caseiros dos eventos podem ter grande impacto no diagnóstico. Diante de suspeita clínica, o EEG em sono e vigília (preferencialmente com registro de vídeo) deve ser solicitado com urgência e realizado dentro de poucos dias. Em caso de traçado inconclusivo diante da clínica típica, recomenda-se repetição do exame depois de cinco a sete dias.^{1,4}

A ressonância magnética (RM) não é obrigatória para o diagnóstico, mas é altamente recomendada para a investigação da etiologia. O EEG ictal também não é obrigatório se o EEG interictal mostrar hipsarritmia ou atividade epileptiforme compatível.¹

Podem-se encontrar crianças com possível síndrome em evolução. Os lactentes com lesões cerebrais ou epilepsias graves prévias (incluindo malformações do desenvolvimento cortical, condições genéticas específicas e as encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento de início precoce) que apresentem exames de EEG interictal alterados devem ser monitorados cuidadosamente para o aparecimento de espasmos epiléticos, sendo que o diagnóstico de IEES só pode ser estabelecido depois do surgimento desse tipo específico de crise.¹

Nos contextos com recursos limitados, o diagnóstico sem confirmação laboratorial é possível quando o EEG não está disponível, desde que um clínico experiente, presencialmente ou por meio de vídeo, testemunhe salvas típicas de espasmos epilépticos e sejam atendidos os demais critérios obrigatórios e de exclusão apresentados na tabela 1.¹

Tabela 1. Critérios diagnósticos para a síndrome dos espasmos epilépticos infantis		
Categoria	Critérios obrigatórios	Critérios de exclusão
Crises epilépticas	Espasmos epilépticos em flexão, extensão ou mistos, em salvas (<i>clusters</i>)	—
EEG (interictal)	Presença de hipsarritmia, descargas epileptiformes multifocais ou focais	EEG interictal ou ictal normal
Idade de início	Entre 1 e 24 meses de vida	Início antes de 1 mês ou após 24 meses de vida
Comorbidades	Regressão ou estagnação do desenvolvimento depois do início dos espasmos (pode estar ausente em fases iniciais ou ser difícil de avaliar em crianças com atraso prévio importante)	—

Adaptada de: Zuberi SM *et al.* Epilepsia; 2022.

Diagnóstico etiológico

A RM de alta resolução, com protocolos apropriados para epilepsia, é o exame de escolha para a detecção de anormalidades estruturais. Não se deve, porém, postergar o início do tratamento específico caso a RM não esteja imediatamente disponível.⁵ Quando a RM não esclarecer a etiologia, a investigação genética deve ser considerada precocemente. Há rendimento incremental de *comparative genomic hybridization* (CGH) *array* e sequenciamento de nova geração com leitura de painéis de epilepsia ou exoma.⁵ A investigação metabólica deve ser indicada quando não houver causa estrutural definida, diante da suspeita de doença metabólica, ou quando houver possibilidade de tratamento específico para as crises.⁵

Algumas pistas clínicas e eletrográficas justificam o encaminhamento precoce para a investigação cirúrgica: assimetria sustentada dos espasmos, hemi-hipsarritmia ou foco epileptiforme persistente, crises focais associadas, lesão focal na RM congruente com os dados clínico-eletrográficos e presença de déficit neurológico lateralizado.⁶

Prognóstico

O prognóstico da IESS depende de dois fatores principais: a etiologia da epilepsia e a rapidez do controle dos espasmos. A IESS associa-se a risco elevado de evolução para epilepsia farmacorresistente, com crises focais ou generalizadas e fenótipo de síndrome de Lennox-Gastaut.^{1,4} Em metanálises e coortes clássicas e contemporâneas, 15% a 25% das crianças alcançam desenvolvimento dentro da normalidade, com marcante influência da etiologia e do tempo até o controle eletroclínico.^{1,4}

Tratamento da síndrome dos espasmos epilépticos infantis

As primeiras opções para o tratamento da IESS são a terapia hormonal com corticotropina (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*) ou gliocorticoides orais ou vigabatrina. O tratamento combinado inicial com terapia hormonal e vigabatrina pode ser mais eficaz do que a terapia hormonal isoladamente e é o padrão de tratamento de primeira linha em muitos centros ou protocolos.^{7,8} A ACTH não está disponível comercialmente em nosso país. Para bebês com complexo de esclerose tuberosa, a vigabatrina é a terapia de primeira linha de tratamento. O tratamento deve ser iniciado com urgência depois do diagnóstico.³

Segue o protocolo utilizado pela maioria dos serviços em nosso país, com base no protocolo do United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS):^{9,10}

I. Condições para início do protocolo

1. Presença de espasmos com ou sem outros tipos de crises; a família deverá fazer o registro dos espasmos no celular.
2. Registro de EEG a qualquer hora do dia, mas necessariamente em vigília, sonolência e sono (preferencialmente espontâneo, após alimentação) e pelo menos dez minutos depois do despertar. No início, o padrão de hipsarritmia pode não estar presente em sua expressão completa, podendo ser verificado apenas em sono. Na evolução, a hipsarritmia predomina em vigília, quando ocorre de forma contínua. O sono fragmenta o padrão hipsarrítmico e pode mostrar descargas multifocais. Para iniciar o tratamento, a presença de hipsarritmia ou alguma de suas variantes é recomendável, mas não absolutamente necessária, pois os espasmos podem não ser acompanhados de hipsarritmia; depois do despertar, a resposta eletrodecremental geralmente se inicia em até

dez minutos, e os espasmos são registrados com as seguintes características: onda lenta difusa de amplitude elevada; descarga breve de ritmo rápido e atenuação difusa de curta duração.

3. Exames laboratoriais normais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), hemograma, urina tipo 1, parasitológico.
4. Ausência de sinais ou sintomas de infecção.
5. Pressão arterial normal.

II. Preparo para o início do protocolo

1. Tratamento profilático para verminose, de acordo com a idade: albendazol ou ivermectina.
2. Utilização de piridoxina na dose de 200 mg por dia, durante dois ou três dias. O objetivo da administração de piridoxina é afastar a possibilidade de se tratar de uma deficiência de piridoxina e não para tratar os espasmos. Não se deve administrar piridoxina se a criança apresentar apenas espasmos, mas sim se tiver espasmos associados a outras crises focais e não for possível demonstrar nenhuma outra causa para os espasmos.
3. Orientação para a família quanto às complicações: higiene dos alimentos, água, leite, objetos de uso pessoal da criança etc.

III. É necessário ou não internar para aplicar o protocolo?

Isso deve ser decidido em bases individuais. Quando se aplica ACTH sintética em formulação depot, pode-se solicitar a internação hospitalar para iniciar o tratamento, enquanto se organiza como serão realizadas as injeções subsequentemente. Algumas vezes, deve-se internar os pacientes para realizar os exames que permitirão descobrir a etiologia dos espasmos — do ponto de vista prático, isso facilita as investigações. Pode-se também internar, caso as circunstâncias sociais da família forem difíceis, ou não, se não houver certeza de que o tratamento será efetivado no ambiente doméstico. No entanto, iniciando o tratamento de forma domiciliar, deve-se ensinar aos pais os possíveis eventos adversos do tratamento, enfatizando a necessidade de contatar o médico/

hospital imediatamente se a criança desenvolver sinais ou sintomas de alguma infecção, e levá-la para um retorno em duas semanas.

IV. Protocolo UKISS

Protocolo da prednisolona:

Formulação oral. Dose inicial: 10 mg quatro vezes ao dia (dose total: 40 mg/dia).

- Depois de uma semana, se os espasmos persistirem, a dose deve ser aumentada para 20 mg três vezes ao dia (dose total: 60 mg/dia).
- Depois de duas semanas do início da dose efetiva, iniciar a redução da dose:
 - ◆ Se em uso de 40 mg/dia, reduzir 10 mg a cada cinco dias.
 - ◆ Se em uso de 60 mg/dia, reduzir para 40 mg/dia por cinco dias e depois 10 mg a cada cinco dias.
- Prescrever proteção gástrica com omeprazol, esomeprazol ou pantoprazol, 1 a 2 mg/kg/dia, em dose única ou fracionada em duas tomadas.

Protocolo da corticotropina:

- A ACTH disponível no Brasil é o tetracosactido sintético em formulação depot. A ACTH deve ser administrada por via intramuscular (IM), pela manhã, em dias alternados.
- Dose inicial: 0,5 mg (40 UI), em dias alternados.
- Depois de uma semana, se os espasmos persistirem, deve-se aumentar para 0,75 mg (60 UI), em dias alternados.
- Depois de duas semanas do início da dose efetiva, deve-se iniciar a redução da dose:
 - ◆ Se com 40 UI de ACTH, iniciar 30 mg/dia de prednisolona, divididos em três a quatro doses por dia; reduzir 10 mg a cada cinco dias.
 - ◆ Se com 60 UI de ACTH, iniciar 40 mg/dia de prednisolona, divididos em três a quatro doses por dia; reduzir 10 mg a cada cinco dias.
- Prescrever proteção gástrica com omeprazol, esomeprazol ou pantoprazol, 1 a 2 mg/kg/dia, em dose única ou fracionada em duas tomadas.

Protocolo da vigabatrina:

- Dose inicial: 50 mg/kg/dia, divididos duas vezes ao dia.
- Dia 2: 100 mg/kg/dia, divididos duas vezes ao dia.
- Dia 5: 150 mg/kg/dia, divididos duas vezes ao dia.
- A vigabatrina deve ser mantida na dose terapêutica por até seis meses, com avaliação contínua da toxicidade e avaliação dos riscos e benefícios. Se ineficaz, deve ser descontinuada.
- Durante o tratamento com a corticoterapia, devem ser realizados os seguintes controles:
 - ◆ Curva pressórica. A pressão arterial deverá ser medida diariamente, no mesmo horário, pela manhã e à tarde.
 - ◆ Exames laboratoriais semanais: glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina tipo 1, parasitológico de fezes e raio X de tórax. Fazer EEG depois da primeira semana se os espasmos tiverem desaparecido. Se não, a cada duas semanas. O vídeo-EEG de 12-24 horas deve ser recomendado para a certificação da inexistência de espasmos ou períodos de hirsarritmia.
 - ◆ Para tratamento de reações anafiláticas, deve-se usar de 0,3 a 0,5 mL de solução de epinefrina (1 mg/mL) por via subcutânea ou intramuscular; para reações mais graves, avaliar a necessidade de doses maiores e administração de doses elevadas de hidrocortisona ou metilprednisolona por via intravenosa.
 - ◆ Pacientes em terapia com corticoide não devem ser vacinados.

A ausência de uma resposta bem-sucedida em duas semanas deve levar a uma mudança na estratégia de tratamento. Quando iniciado o tratamento com um fármaco, se houver falha de resposta com o primeiro tratamento-padrão (hormonal ou vigabatrina), deve-se mudar para o segundo tratamento-padrão. Se o tratamento-padrão alternativo não for bem-sucedido, outras opções (como terapia combinada, dieta cetogênica, cirurgia) são consideradas caso a caso.

Terapia combinada: um ensaio clínico multicêntrico e aberto mostrou que o tratamento inicial com terapia hormonal e vigabatrina pode ser mais eficaz do que a terapia hormonal isoladamente. Para o tratamento combinado, a terapia hormonal e a vigabatrina devem ser iniciadas ao mesmo tempo.⁸ Estudos adicionais são necessários para determinar se esses resultados iniciais são sustentados e não compensados pelo aumento da toxicidade e pela

sobrecarga do monitoramento.⁸ Uma estratégia utilizada em alguns serviços de nosso país é iniciar a vigabatrina de imediato, enquanto se realizam os exames iniciais para investigar a possibilidade de infecção e, se negativos, a terapia hormonal é associada.

Eventos adversos relacionados à terapia hormonal incluem hipertensão, infecção, desequilíbrio eletrolítico, irritabilidade e distúrbios do sono, atrofia cerebral. Eventos adversos relacionados à vigabatrina incluem o risco de desenvolver disfunção retiniana irreversível e constrição concêntrica do campo visual.¹¹ Vários estudos sugeriram que o risco de constrição do campo visual é relativamente baixo em bebês. Anormalidades cerebrais associadas à vigabatrina em imagens de ressonância magnética (VABAM, do inglês *vigabatrín-associated brain abnormalities on magnetic resonance imaging*) foram relatadas em lactentes tratados para espasmos infantis. Essas anormalidades (lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 com difusão restrita em imagens ponderadas em difusão nos gânglios da base, tálamo, tronco encefálico e núcleo dentado do cerebelo) parecem ser um fenômeno subclínico, relacionado à dose, que geralmente se resolve com a descontinuação da vigabatrina. No entanto, há relatos raros de VABAM mais fulminante e sintomático.¹²

A resolução dos espasmos é o principal desfecho do tratamento a ser almejado, definida como a ausência de espasmos observada dentro de até 14 dias depois do início do tratamento e por mais de 28 dias consecutivos a partir do último espasmo observado.⁷ Pais, cuidadores e observadores treinados podem não perceber a ocorrência de espasmos, especialmente se forem sutis, ou podem superestimar imitadores de espasmos. Por isso, o monitoramento de vídeo-EEG deve ser idealmente utilizado para avaliar a resposta ao tratamento em crianças com espasmos infantis, inicialmente depois de duas semanas de tratamento, conforme a necessidade. No entanto, quando limitações de recursos o impedem, deve-se realizar o EEG ambulatorial prolongado, com duração de pelo menos duas horas.⁷

Recidivas de espasmos infantis em pacientes com IESS não são incomuns entre aqueles que responderam a um tratamento inicial. Não há dados disponíveis para orientar a terapia nesses casos. Frequentemente, um segundo tratamento com o agente que foi previamente eficaz na obtenção do controle é administrado.⁷

Em casos de espasmos infantis refratários à terapia hormonal e à vigabatrina, podem ser considerados tratamentos alternativos como a dieta cetogênica (especialmente indicada para deficiência de piruvato desidrogenase),

a cirurgia para remoção de lesões focais estruturais epileptogênicas e outros fármacos anticrise — embora menos eficazes —, como valproato, topiramato, levetiracetam e nitrazepam.⁵

Pontos-chave

- A IESS engloba tanto a clássica síndrome de West quanto os casos de espasmos epilépticos sem a tríade completa.
- A detecção rápida dos espasmos e o início imediato da terapêutica estão diretamente associados a melhores resultados no neurodesenvolvimento e maior chance de controle das crises.
- O diagnóstico da IESS baseia-se na clínica, no EEG (preferencialmente com vídeo) e na avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo a RM necessária para a investigação etiológica.
- O manejo inicial deve priorizar terapia hormonal (ACTH ou corticoide) ou vigabatrina, com possível associação das duas. O prognóstico depende fortemente da etiologia e da rapidez no controle dos espasmos, sendo comum a evolução para epilepsia farmacorresistente.

Referências: 1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97. 2. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23(7):539-41. 3. O'Callaghan FJK, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, et al. The effect of lead time to treatment on developmental outcome in infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52(3):409-16. 4. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547-62. 5. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG, et al. Efficient investigations in West syndrome (NISC). *Epilepsia*. 2015;56:617-25. 6. Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, Juhász C, Kupsky WJ, Sood S, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the Detroit series. *Epilepsia*. 2015;56:1941-9. 7. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97. 8. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):33-42. 9. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):712-7. 10. Sampaio LPB, Henriques-Souza AMM, Silveira MRMD, Seguti L, Santos MLSF, Montenegro MA, et al. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(9):844-56. 11. Maguire MJ, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*. 2010;51(12):2423-31. 12. Reyes Valenzuela G, Crespo A, Princich J, Fassulo L, Semprino M, Gallo A, et al. Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome. *Epilepsy Behav*. 2022;129:108606.

2.

Síndrome do bebê hipotônico

Michele Michelin Becker

Juliana Gurgel-Giannetti

Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araújo

Marco Antônio Veloso de Albuquerque

Introdução

A abordagem e a avaliação da síndrome do bebê hipotônico são um grande desafio para o neurologista infantil. Como o próprio nome indica, é uma síndrome com um conjunto de sinais e sintomas que engloba um grande número de doenças sistêmicas ou neurológicas de diferentes topografias do sistema nervoso central (SNC) e periférico, com etiologias variadas de causas adquiridas, genéticas e metabólicas.^{1,2}

Embora a hipotonia seja um dos principais sinais das doenças neuromusculares, o número de diagnósticos diferenciais é grande, tornando necessário que esses bebês sejam avaliados de forma detalhada e que se reconheçam os principais fenótipos para o diagnóstico correto.³

Este capítulo apresentará uma revisão de conceitos e uma sistematização da avaliação do bebê hipotônico.

Variação fisiológica do tônus muscular no recém-nascido e no lactente

O tônus muscular é o estado de tensão permanente dos músculos esqueléticos. No exame neurológico, suas variações podem ser reconhecidas como: hipotonia, quando há diminuição do tônus muscular; e hipertonia, quando se observa aumento do tônus muscular.²

No recém-nascido saudável, há uma hipertonia flexora dos quatro membros, contrastando com a hipotonia da musculatura cervical paravertebral.⁴ Devido a essa hipertonia fisiológica, a hipotonia nessa faixa etária é facilmente reconhecida. Já no lactente, o tônus é dinâmico, variando durante o primeiro ano de vida juntamente com o neurodesenvolvimento do bebê. Depois do período neonatal, o tônus vai lentamente diminuindo. Entre o quinto e o sexto mês de vida, o tônus semiflexor do bebê desaparece para dar lugar, no segundo semestre, ao período da hipotonia fisiológica. Ao final do primeiro ano de vida, o tônus volta a aumentar, tornando-se semelhante ao encontrado nas crianças maiores e nos adultos.⁴

Devido à hipotonia fisiológica presente no segundo semestre de vida, a hipotonia pode não ser tão evidente nessa fase do desenvolvimento do lactente. Nesse período, a principal queixa costuma ser o atraso no neurodesenvolvimento, que pode se manifestar apenas no aspecto motor ou de forma global, a depender da etiologia, se periférica ou central, respectivamente.⁵

Classificação da síndrome do bebê hipotônico

Classicamente, a síndrome do bebê hipotônico pode ser dividida em hipotonia central, quando decorre de disfunção no SNC, e hipotonia periférica, quando a disfunção está na unidade motora (doenças neuromusculares).^{2,6}

A diferenciação em hipotonia central e periférica (tabela 1) baseia-se no exame físico — se a criança apresenta hipotonia com ou sem fraqueza muscular — e na resposta dos reflexos osteotendíneos:

- **Hipotonia central (não paralítica)** — Hipotonia com força muscular normal ou levemente diminuída em associação a reflexos osteotendíneos normais ou hiperativos.
- **Hipotonia periférica (forma paralítica)** — Hipotonia com fraqueza muscular em associação a hiporreflexia.

Tabela 1. Diferenciação entre hipotonia central e periférica		
Característica	Hipotonia central	Hipotonia periférica
Estado de alerta	Geralmente comprometido	Preservado
Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	Global (2 ou mais esferas acometidas)	Apenas motor
Fraqueza muscular	Ausente ou leve	Presente
Reflexos miotáticos fásicos	Normais ou exacerbados	Ausentes ou diminuídos

Adaptada de: Bodensteiner JB. Semin Pediatr Neurol; 2008.² | Parks SE. Clin Perinatol; 2015.⁶ | Laugel VL et al. Eur J Pediatr; 2008.⁷

Na hipotonia central, o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é geralmente global; na hipotonia periférica, o atraso motor isolado é predominante, em associação a hipotonia, fraqueza muscular e hiporreflexia ou areflexia osteotendínea.⁷

Portanto, compreende-se que, na abordagem do bebê hipotônico, a semiologia neurológica é a chave para um diagnóstico etiológico preciso, evitando exames desnecessários.

Dados semiológicos da síndrome do bebê hipotônico

A avaliação do bebê hipotônico deve ser sistematizada, iniciando-se pela anamnese detalhada e pelos exames físico geral e neurológico. As informações obtidas permitirão a elaboração de um diagnóstico topográfico, que é fundamental para a escolha dos exames a serem realizados a fim de se chegar ao diagnóstico etiológico.

Anamnese

Na coleta de informações clínicas, é fundamental avaliar dados relacionados à história pré-natal que podem mostrar intercorrências maternas ou de alterações no desenvolvimento fetal. Informações sobre movimentação fetal e quantidade de líquido amniótico são importantes, pois é comum que em doenças neuromusculares ocorram diminuição da movimentação fetal e polidrâmnio. Por outro lado, a presença de oligodrâmnio, prematuridade, infecções do grupo TORCHS — acrônimo de toxoplasmose, outros (como varicela-zóster, parvovírus B19, HIV, hepatite B), rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis — e indícios de crescimento intrauterino retardado estão mais associados a quadros de hipotonia central.⁵

Obter informações sobre o período neonatal é fundamental, especialmente quando há período expulsivo prolongado, com sinais de sofrimento fetal e síndrome hipóxico-isquêmica. As condições de nascimento do bebê, incluindo nota de Apgar, bem como alterações no exame físico do recém-nascido — como microcefalia ou macrocefalia ao nascimento, dismorfismos, artro-gripose, dificuldade respiratória e de deglutição — são muito importantes e devem ser pesquisadas.⁵

Depois do nascimento é muito importante tentar identificar achados que mostrem como foi o desenvolvimento neuropsicomotor do bebê, determinando tanto os marcos motores quanto aqueles de outras esferas. Em pacientes com hipotonia central frequentemente se observam indícios de atraso global (duas ou mais esferas do desenvolvimento neuropsicomotor), enquanto naqueles com hipotonia periférica frequentemente o atraso acomete isoladamente os marcos motores. Ressalta-se ainda que, devido à presença de fraqueza muscular na hipotonia periférica, são comuns relatos de dificuldade ventilatória. Distúrbios de deglutição podem ocorrer tanto na hipotonia central quanto na periférica.⁵

Na história familiar, é fundamental investigar a existência de consanguinidade entre os pais, a ocorrência de outros parentes com quadro semelhante, abortamentos prévios, uso de medicações e condições de saúde materna,

além da presença de outras crianças com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia.⁵

Exame físico geral e neurológico

A avaliação do paciente com a síndrome do bebê hipotônico deve incluir um exame físico geral completo e um exame neurológico detalhado (tabela 2). No exame neurológico algumas etapas são fundamentais:

- Avaliação do estado de alerta.
- Avaliação do tônus muscular e manobras para identificar hipotonia.
- Avaliação da força muscular.
- Pesquisa de reflexos osteotendíneos.
- Pesquisa de sinais específicos.

Tabela 2. Dados do exame físico e neurológico e tipo de hipotonia		
Exame físico	Hipotonia central	Hipotonia periférica
Dismorfismo	Fenda palpebral oblíqua, epicanto, língua protusa, pescoço curto, olhos amendoados, mãos e pés pequenos, baixa implantação de orelhas, filtro nasal longo, lábio superior fino, criptorquidia	Fácies miopática (boca em tenda), palato ogival
Estado de alerta	Geralmente comprometido	Geralmente normal
Olhos	Nistagmo, ataxia ocular	Ptose, motilidade ocular anormal
Pele	Icterícia, erupções cutâneas	Queratose, cicatriz quelóide
Outros órgãos	Hepatomegalia, esplenomegalia	Cardiomegalia
Fraqueza muscular	Em geral ausente	Presente
Reflexos profundos	Em geral normais ou exacerbados	Em geral diminuídos ou ausentes
Outros achados		Fasciculações, polimioclonias, fenômeno miotônico, fadigabilidade, alterações de sensibilidade tátil e dolorosa

Adaptada de: Peredo DE *et al.* *Pediatr Rev*; 2009.⁵

Avaliação do tônus muscular

A avaliação do tônus muscular em bebês depende muito da experiência clínica do examinador, devendo ser executada por meio de palpação, movimentação e balanço passivos. Algumas manobras no exame neurológico do bebê vão facilitar a identificação da hipotonia. Há quatro manobras clássicas, de fácil realização e que podem ser realizadas à beira do leito (figura 1):^{2,6}

- **Manobra do arrasto** — Em decúbito dorsal, o bebê é tracionado pelos braços, como se para o fazer se sentar. Em recém-nascidos típicos, a cabeça ficará pendida e, a partir dos 2 meses de vida, já será mantida ao nível do tronco. O bebê hipotônico não apresentará sustento cefálico e manterá os membros superiores completamente estendidos.
- **Manobra da echarpe** — Com o bebê em decúbito dorsal, leva-se sua mão ao ombro contralateral, até que se obtenha alguma resistência. Em bebês típicos, o cotovelo geralmente não ultrapassa a linha média do tórax, o que ocorre facilmente em bebês hipotônicos.
- **Suspensão pelas axilas** — Segura-se o bebê suspenso pelas axilas. O bebê hipotônico tende a “escorregar” por entre as mãos do examinador.
- **Suspensão ventral pela mão** — O bebê é suspenso pela mão do examinador sob seu tórax e seu abdômen. Bebês típicos tendem a manter a cabeça no mesmo nível do tronco (mesmo recém-nascidos, por pouco tempo) e os membros semiflexionados. Quando há hipotonia, os membros ficam pendentes e não há o controle cefálico.



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 1. Manobras para a identificação do bebê hipotônico: (A) Manobra do arrasto. (B) Manobra da echarpe. (C) Suspensão pelas axilas. (D) Suspensão ventral pela mão.

Avaliação da força muscular

Uma vez identificada a hipotonia, o próximo passo é avaliar se o paciente apresenta fraqueza muscular associada, o que pode ser desafiador em recém-nascidos e lactentes.

Uma manobra muito utilizada para avaliar a força muscular em bebês é a manobra da beira do leito, idealizada por Lefevre, na qual o bebê é colocado na maca, em decúbito dorsal, com o apoio do dorso até a altura do quadril e os membros inferiores pendentes. Pacientes com fraqueza muscular têm dificuldade de elevar e manter os membros contra a gravidade.⁴

Diante da fraqueza muscular, deve-se detalhar sua distribuição, avaliando se ela é global ou segmentar, se há predomínio em membros superiores ou inferiores, se é proximal ou distal nos membros, se há envolvimento da musculatura facial, incluindo ptose e a musculatura extraocular ou não. Além disso, deve-se avaliar se essa fraqueza acomete também as musculaturas bulbar e da respiração.⁸

Avaliação dos reflexos osteotendíneos

A avaliação dos reflexos osteotendíneos é fundamental no exame neurológico do recém-nascido e do lactente hipotônico, lembrando que deve ser utilizado martelo apropriado e aguardar a oportunidade adequada para a pesquisa — uma vez que o paciente precisa estar tranquilo, adequadamente posicionado e sem chorar.⁴

Pesquisa de sinais neurológicos específicos

Algumas doenças, especialmente neuromusculares, podem ter achados semiológicos específicos ao exame neurológico. Estes devem ser pesquisados ativamente e, por vezes, investigados também nos pais do bebê:⁹

- **Fasciculações na língua e polimioclonia em mãos** são frequentemente observadas em pacientes com doenças do corno anterior da medula, sendo importante identificar em pacientes com atrofia muscular espinal (AME).
- **Alterações de sensibilidade** são aquelas observadas em pacientes com polineuropatias sensitivo-motoras hereditárias.
- **Fenômeno miotônico** é um sinal que se caracteriza por uma contração muscular seguida de uma dificuldade de relaxamento. Esse sinal pode ser visto a partir da percussão de um músculo ou em resposta a uma contração muscular mais vigorosa. Esse achado pode ser observado em canalopatias musculares ou em síndromes miotônicas congênicas e na distrofia miotônica. Deve-se pesquisar esse sinal nas mães de recém-nascidos hipotônicos.
- **Fatigabilidade** é um achado comum em doenças que acometem a junção neuromuscular, como nas miastenias congênicas. Em pacientes maiores, podem ser usados testes específicos (ex.: olhar para cima por dois minutos pode desencadear fraqueza palpebral), mas em bebês essa avaliação é mais complexa, e devem ser observadas situações de esforço que podem levar à fadiga, como quando a criança está mamando.

Etiologia da hipotonia e sua propedêutica

Na grande maioria dos recém-nascidos e lactentes, a hipotonia é de origem central (80%).⁵ Nos recém-nascidos, um quarto a um terço dos casos se deve à encefalopatia hipóxico-isquêmica ou a hemorragias cerebrais, fração que se tem mantido estável nos últimos 40 anos.⁷

Hipotonia central

A hipotonia central divide-se em:

- **Hipotonia central secundária à doença sistêmica** — Causa mais comum de hipotonia central em crianças, principalmente bebês, sendo o cérebro afetado difusamente.^{2,10} As causas mais frequentes incluem insuficiência cardíaca congestiva, sepse, encefalopatia hipóxico-isquêmica, infecções congênicas e erros inatos do metabolismo.^{2,9,10} A encefalopatia hipóxico-isquêmica é a causa mais comum de hipotonia central. Na fase aguda, há hipotonia e alteração do nível de consciência, podendo haver crises epilêpticas. Posteriormente, esses bebês poderão evoluir com exame neurológico normal ou com espasticidade, com ou sem distonias, dependendo da gravidade do insulto hipóxico-isquêmico.^{2,9} Erros inatos do metabolismo devem ser investigados em contexto clínico de hipotonia que se desenvolve depois de 12 a 24 horas do nascimento, em geral acompanhada de alteração do estado mental e comprometimento de múltiplos órgãos.⁵ Os principais erros inatos do metabolismo que cursam com hipotonia estão listados no quadro 1.
- **Hipotonia central não síndrômica** — Entram nesse grupo crianças não síndrômicas que apresentem alterações no SNC que resultam em hipotonia. São divididas em hipotonia central com ou sem disgenesia cerebral (anomalias do desenvolvimento do encéfalo) na ressonância magnética (RM) de encéfalo. Nas crianças com RM normal, o principal fator prognóstico é o atraso do desenvolvimento. Se este for apenas motor, o prognóstico é bom, com essas crianças podendo apresentar dificuldade de coordenação motora na idade escolar. Já na presença de um atraso global, o prognóstico é pior, evoluindo com déficit cognitivo ou autismo.² Destaca-se que um grande número de genes vem sendo associado a quadros de deficiência intelectual de origem genética e, em vários deles, pode-se observar hipotonia central associada a atraso de linguagem verbal/não verbal e cognição nos primeiros anos de vida.

- **Hipotonia centralindrômica** — Nessas crianças, a hipotonia faz parte de uma síndrome genética. A presença de três ou mais traços dismórficos aumenta muito a chance de uma síndrome genética, devendo a criança ser avaliada por um geneticista na busca de uma síndrome como causa da hipotonia.² Mais de 400 síndromes genéticas cursam com hipotonia, sendo as mais frequentes a síndrome de Down e a síndrome de Prader-Willi (SPW) (figura 2). A SPW tem uma incidência de 1:10.000 a 25.000 nascimentos. A hipotonia é muitas vezes gravíssima, com distúrbio da deglutição e insuficiência ventilatória, porém estável, com melhora a partir dos 8-11 meses de vida. A presença de criptorquidia é uma pista importante em meninos. A hiperfagia e a obesidade, característicos da síndrome, desenvolvem-se mais tardiamente, a partir do segundo ano de vida.¹¹ Deve-se lembrar que as dismorfias típicas da síndrome (fronte estreita, olhos amendoados, lábio superior fino, pés e mãos pequenos) podem ser sutis ao nascimento e ficarem mais evidentes com o crescimento. Assim, sugere-se que se investigue SPW em todo bebê com hipotonia de causa desconhecida.^{11,12} Entre as principais síndromes genéticas que cursam com hipotonia estão também a síndrome de Angelman, a síndrome de Smith-Lemli-Opitz, a síndrome de Joubert, a síndrome de Coffin-Lowry, a síndrome de Kabuki, a síndrome de *cri du chat*, entre outras.⁵

Quadro 1. Principais erros inatos do metabolismo que cursam com hipotonia no recém-nascido e no lactente

- **Distúrbios do metabolismo do glicogênio**
 - Deficiência de enzima ácido-maltase
 - Deficiência da enzima muscular fosfofrutoquinase
 - Deficiência da enzima fosforilase
 - Deficiência da enzima desramificadora
- **Deficiência primária de carnitina**
- **Doenças peroxissomais**
 - Adrenoleucodistrofia neonatal
 - Síndrome de Zellweger
- **Doenças do metabolismo de creatina**
- **Miopatias mitocondriais**
 - Deficiência de citocromo C oxidase

Adaptado de: Peredo DE *et al.* *Pediatr Rev*; 2009.⁵



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 2. SPW. (A) Dismorfismos: aumento do diâmetro bifrontal, olhos amendoados, queixo pequeno, cantos da boca direcionados para baixo, pescoço curto (presença de sonda nasoentérica devido a sucção débil e distúrbio da deglutição). (B) Obesidade característica da síndrome.

Propedêutica da hipotonia central

A investigação diagnóstica de um paciente com hipotonia central é individualizada e baseada em dados de anamnese, exames físico e neurológico.

Em pacientes com hipotonia central não síndrômica é importante excluir causas sistêmicas e metabólicas ou não primariamente neurológicas, uma vez que representam a grande maioria dos casos.⁵ De maneira geral, sempre se considerando o contexto clínico, os principais exames iniciais a serem solicitados são listados no quadro 2.

Uma vez excluídas as causas sistêmicas mais imediatas e estando diante de uma hipotonia de provável causa central, um exame de neuroimagem deve ser realizado.¹³ A ultrassonografia transfontanela é um exame simples e de fácil execução, podendo ser útil na avaliação inicial desses quadros; posteriormente, um estudo mais detalhado, com tomografia computadorizada de crânio e principalmente RM de encéfalo, será necessário em grande parte dos casos.

Na hipotonia central síndrômica exames genéticos são importantes e devem ser devidamente solicitados de acordo com a suspeita clínica.⁹ O cariótipo com bandas G ou de alta resolução é recomendado para a avaliação de síndromes genéticas associadas a alterações cromossômicas numéricas e translocações maiores. Na suspeita da síndrome de Down, o estudo

cromossômico de alta resolução confirma o diagnóstico na grande maioria dos casos. No entanto, se esse exame for normal, mas a suspeita clínica for forte, deve-se fazer o teste de fluorescence in situ hybridization (FISH) para o diagnóstico de casos de trissomia com mosaicismos parciais.⁵ A comparative genomic hybridization (CGH) array é importante para avaliar síndromes associadas a microdeleções/microduplicações, e o estudo de metilação está indicado para a avaliação da SPW e da síndrome de Angelman.¹² Além desses exames, o sequenciamento de nova geração (painel ou exoma) tem sido cada vez mais utilizado na investigação de doenças que cursam com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e hipotonia.

Quadro 2. Investigação do bebê com hipotonia central não sindrômica

- Hemograma, urina tipo I, glicemia, eletrólitos (sódio, cálcio, magnésio), avaliação das funções renal, hepática e tireoidiana, proteína C reativa, gasometria arterial com dosagem de lactato sérico.
- Culturas de sangue, urina, aspirado traqueal, exame do liquor, incluindo cultura.
- Eletrocardiograma e ecocardiograma.
- Sorologias para toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus, HIV e herpes vírus.
- Triagem para erros inatos do metabolismo: dosagem sérica de aminoácidos, ácidos orgânicos urinários, lactato, piruvato e amônia séricos, carnitina total, livre e perfil sérico de acilcarnitina, ácidos graxos de cadeia muito longa, entre outros.

Adaptado de: Benitez DA *et al.* Andes Pediatr; 2022.⁹

Etiologia e propedêutica da hipotonia periférica

A hipotonia periférica é associada às doenças neuromusculares, as quais podem ser divididas de acordo com a topografia da lesão na unidade motora; ou seja: doenças do corno anterior da medula, do nervo periférico, da placa motora (junção neuromuscular) e do músculo. Uma avaliação detalhada para identificar sinais neurológicos que possam indicar a topografia da lesão na unidade motora é fundamental (tabela 3).⁵

Tabela 3. Exame neurológico e localização topográfica da hipotonia periférica

Localização topográfica	Semiologia	Possível etiologia
Corno anterior da medula	Fraqueza proximal, fraqueza bulbar, respiração paradoxal, atrofia muscular, arreflexia, fasciculações, polimioclonias	AME
Nervo periférico	Fraqueza distal, arreflexia distal, alteração de sensibilidade	Polineuropatia hereditária sensitivo-motora
Placa motora	Fraqueza flutuante, fadigabilidade, ptose, fraqueza facial	Síndromes miastênicas, miastenia neonatal
Músculo	Fraqueza muscular em geral proximal, diminuição de reflexos profundos, contraturas	Distrofia muscular congênita, miopatias congênicas, miopatias metabólicas

Adaptada de: Peredo DE *et al.* *Pediatr Rev*; 2009.⁵

Distúrbios do corno anterior da medula

Entre as doenças do corno anterior da medula, destacam-se entre as causas adquiridas infecções como poliomielite/poliomielite-like (vírus e pós-vacinais), e entre as genéticas há a AME, que é um grupo de desordens caracterizadas pela degeneração dos motoneurônios-alfa no corno anterior da medula.¹³ A forma mais comum é a AME ligada ao cromossomo 5q (AME5q), mas ressalta-se que outras formas de AME já foram associadas a mutações em outros genes.¹⁴

A AME5q é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene survival motor neuron 1 (SMN1) localizado no 5q11.2-q13.3, sendo que em 95% dos casos apresentam deleção do éxon 7 ou 8 em homozigose. Os demais 5% dos pacientes apresentarão essa mesma deleção em um dos alelos associada a uma mutação de ponto no outro alelo (heterozigose composta).¹⁴

A AME5q inclui uma variedade de fenótipos, com diferentes gravidades, que são classificados em cinco grupos clínicos, de acordo com a idade de início dos sintomas e a função motora máxima adquirida. Somente nos tipos 0, 1 e 2 da AME os sintomas iniciam-se no lactente; nos tipos 3 e 4 os sintomas se iniciam mais tardiamente. A forma tipo 1 é a mais frequente, com os lactentes apresentando hipotonia, fraqueza de predomínio proximal e mais acentuada em membros inferiores, arreflexia, tórax em sino, fasciculações de língua e

disfunções bulbar e ventilatória. Já nos bebês com AME tipo 2, hipotonia e fraqueza proximal iniciam-se entre os 6 e 18 meses de vida. Os bebês adquirem a capacidade de se sentar, mas não a de deambular sem apoio. Nesses pacientes, a presença de tremores finos nos dedos (polimioclonias) podem ser uma pista diagnóstica importante, já que as fasciculações da língua podem não estar presentes (figura 3).¹⁴



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 3. (A) Hipotonia muscular global, hipotrofia muscular de predomínio proximal, tórax em sino e olhar atento em bebê de 3 meses de vida com AME tipo 1. (B) Hipotonia e fraqueza de predomínio proximal em paciente com AME tipo 2.

Neuropatias periféricas

Neste item, destacam-se as polineuropatias hereditárias sensitivo-motoras (ou doença de Charcot-Marie-Tooth), que são condições genéticas com herança autossômica recessiva, dominante ou ligada ao X. Deve-se suspeitar de uma neuropatia periférica em um bebê hipotônico na presença de fraqueza e atrofia musculares de predomínio distal, com ausência de reflexos, podendo haver deformidades nos pés e artrogripose. Trata-se de causa rara de bebê hipotônico. Pés cavos e com dedos em martelo são observados em crianças mais velhas com neuropatia periférica.³

Dentre as inúmeras formas de polineuropatias hereditárias sensitivo-motoras, poucas são características da infância. As polineuropatias hereditárias sensitivo-motoras do tipo III (doença de Dejerine-Sottas) podem ter uma forma congênita grave, com distúrbio da deglutição e insuficiência ventilatória.²

Distúrbios da junção neuromuscular

Entre as doenças que acometem a junção neuromuscular, podem-se citar as formas congênitas: síndromes miastênicas congênitas e miastenia neonatal transitória. Entre as causas adquiridas citam-se botulismo e hipermagnesemia associada ao uso de sulfato de magnésio por doença hipertensiva materna.²

As síndromes miastênicas caracterizam-se pela transmissão neuromuscular anormal, gerando fadiga muscular e fraqueza, mas geralmente os reflexos osteotendíneos estão preservados. A fraqueza pode estar restrita a músculos palpebrais e musculatura extraocular, ou pode ser mais difusa, acometendo musculaturas bulbar e apendicular.²

A miastenia congênita decorre de mutações nos genes que codificam estruturas da junção neuromuscular em níveis pré-sináptico, sináptico e pós-sináptico, podendo ser de ocorrência esporádica ou ter herança dominante ou recessiva.¹⁵ Pode se manifestar já ao nascimento ou ao longo dos primeiros anos de vida. Os pacientes apresentam uma combinação variável de hipotonia, fraqueza muscular e sinais focais, como ptose palpebral, comprometimento das musculaturas facial e bulbar, com dificuldade de deglutição e choro fraco. A hipotonia e a fraqueza muscular podem ter caráter flutuante, apresentar fatigabilidade e frequentemente há melhora dos sintomas com a idade; porém, exacerbações graves, com risco de morte, podem ocorrer.¹⁵

A miastenia neonatal transitória ocorre em 10% a 15% dos recém-nascidos de mães miastênicas com forma generalizada, independente do controle da doença. Os sintomas podem estar presentes já ao nascimento ou surgirem até o quarto dia de vida e incluem hipotonia, fraqueza e dificuldades para sugar e deglutir. A ptose palpebral é rara, diferentemente das síndromes miastênicas congênicas. Persiste em média duas a quatro semanas, podendo durar até oito semanas.⁹

O botulismo infantil é causado pela colonização intestinal pelo *Clostridium botulinum*, que produz uma neurotoxina que bloqueia a transmissão pré-sináptica. Afeta crianças entre uma semana e 12 meses de vida que adquirem a infecção por meio de alimentos contaminados, geralmente mel ou xarope de milho.³ Os sintomas variam de leves a graves. Os músculos inervados pelos nervos cranianos são os primeiros afetados, seguidos pelos do tronco, de extremidades e diafragma.⁵

Em recém-nascidos, deve-se estar atento à possibilidade de hipermagnesemia em bebês de mães que receberam sulfato de magnésio por doença hipertensiva. Níveis séricos de magnésio maiores que 4,5 mEq/L podem causar defeito pré-sináptico, levando a quadro de hipotonia, hipoatividade, fraqueza e distensão abdominal com ausência de ruídos gastrointestinais.¹⁰

Miopatias

Compreendem as distrofias musculares, as miopatias congênicas e metabólicas.

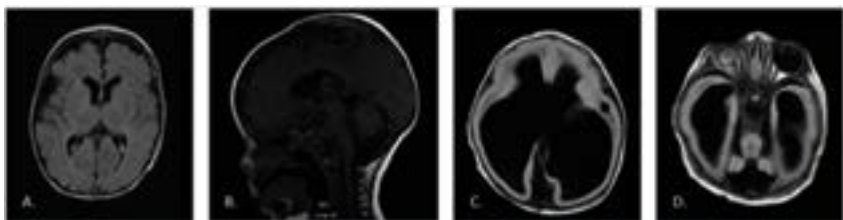
Distrofia muscular

É uma miopatia primária, geneticamente determinada, que se caracteriza clinicamente por intensa variabilidade fenotípica, creatinofosfoquinase (CK) elevada e padrão distrófico inespecífico na biópsia muscular.¹³

Distrofia muscular congênita

Correspondem a um grupo heterogêneo de distrofias musculares que se iniciam intraútero ou no primeiro ano de vida e são marcadas por acentuada hipotonia e fraqueza muscular, retardo no desenvolvimento motor, retrações fibrotendíneas intensas e precoces e distúrbios respiratório e bulbar. A herança genética pode ser autossômica recessiva ou de ocorrência esporádica. Dividem-se em três grupos distintos, com fenótipos conhecidos: colagenopatias, que só se manifestam no período neonatal nas formas mais graves do espectro, merosinopatias e distroglicanopatias.¹³

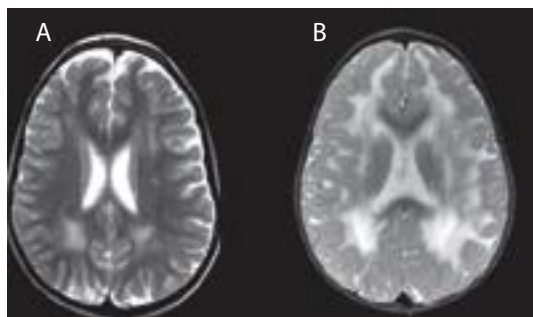
As distroglicanopatias correspondem a um grupo de distrofia muscular que, diferentemente da maioria das doenças neuromusculares, envolve também malformações do SNC e alterações oculares, formas cérebro-músculo-olho. Os sinais do comprometimento do SNC podem ser predominantes e a CK costuma ser marcadamente elevada (figura 4). Os principais fenótipos são a síndrome de Walker-Warburg, a forma músculo-cérebro-olho, a distrofia muscular congênita de Fukuyama e a displasia/aplasia cerebelar.¹³



Adaptada de: Benitez DA *et al.* *Andes Pediatr*; 2022.⁹

Figura 4. Exemplos de malformações cerebrais encontradas nas distrofias musculares congênitas. (A) Imagem axial em sequência FLAIR de cérebro normal. (B) Corte sagital em sequência T1 mostrando megacisterna magna e hipoplasia do verme cerebelar. (C-D) Corte axial em sequência FLAIR de hidrocefalia, ausência de septo pelúcido, lisencefalia e microcefalia à direita.

Crianças com deficiência de merosina costumam já ser sintomáticas ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, com choro fraco, fraqueza e frequentemente contraturas. Um achado bastante característico é a alteração de sinal da substância branca na RM de crânio, mais bem visualizada depois dos 6 meses de vida (figura 5). Apesar da alteração de substância branca na RM de encéfalo, os pacientes não apresentam sinais de comprometimento do SNC. O diagnóstico pode ser geneticamente confirmado pelo estudo do gene LAMA2, no cromossomo 6q22-23.¹³



Arquivo pessoal dos autores.

Figura 5. (A e B) Alteração de sinal na substância branca em sequência FLAIR de paciente com distrofia muscular congênita merosina-negativa.

Distrofia miotônica congênita

A distrofia miotônica congênita é uma doença multissistêmica causada pela expansão do trinucleotídeo citosina, timina e guanina (CTG) no gene da distrofia miotônica e caracteriza-se por hipotonia e fraqueza graves ao nascimento, frequentemente com insuficiência respiratória e alta mortalidade já no primeiro ano de vida (30% naqueles ventilados por período superior a três meses).¹³ Contraturas e fraqueza facial grave estão presentes no nascimento, sendo frequente a história de polidrâmnio e de redução da movimentação fetal durante a gestação. Diante da suspeita diagnóstica, a mãe deve ser examinada, geralmente sendo encontrados fraqueza facial e fenômeno miotônico, além de descargas miotônicas no exame de eletroneuromiografia. A confirmação diagnóstica se dá a partir do teste genético mostrando expansão no número de repetições CTG no gene da distrofia miotônica (DMPK).⁹

Miopatias congênicas

As miopatias congênicas são um grupo heterogêneo de desordens associadas a diferentes alterações morfológicas estruturais na fibra muscular. Hereditárias e com intensa heterogeneidade clínica e genética, têm início ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Embora sejam reportadas como tendo curso benigno, não progressivo quando comparadas às distrofias congênicas, esse não é o caso das formas de início neonatal, especialmente as formas miotubular ligada ao X e nemalínica.¹³ As crianças apresentam-se com graus variáveis de hipotonia e fraqueza, em associação a fâcias

miopática (rosto alongado, mímica pobre, micrognatia, boca semiaberta ou em tapir, palato ogival).⁵

A classificação das miopatias congênicas é baseada nos achados histopatológicos,¹⁶ sendo as formas mais conhecidas a central core, a nemalínica, a centronuclear (incluindo miotubular ligada ao X), a tipo desproporção de fibras e a multiminicore, sendo as duas primeiras as mais frequentes.³

Nas miopatias congênicas a CK costuma ser normal ou levemente aumentada, e o diagnóstico é confirmado por teste genético ou biópsia muscular. As formas central core e multiminicore estão associadas a risco de hipertermia maligna.¹³

Miopatias metabólicas

As miopatias metabólicas geralmente afetam múltiplos órgãos e sistemas e associam-se a traços dismórficos, malformações múltiplas e distúrbios metabólicos. O quadro clínico decorre de déficit energético ou de estado tóxico, neste último com encefalopatia.¹⁶

Dentre estas, destaca-se a doença de Pompe, causada por deficiência da alfa-glicosidase ácida. Em sua forma infantil clássica, manifesta-se com hipotonia importante e dificuldade de deglutição já nos primeiros meses de vida, sendo facilmente confundida com miopatia congênita. Os bebês apresentam cardiomegalia e podem ter hepatoesplenomegalia pela insuficiência cardíaca. Macroglossia pode estar presente e ser uma importante pista diagnóstica. Sem tratamento, a maioria evolui para o óbito no primeiro ano de vida por insuficiência cardíaca.¹⁷ A presença de miocardiopatia pode sugerir também algumas mitocondriopatias e glicogenoses.⁵

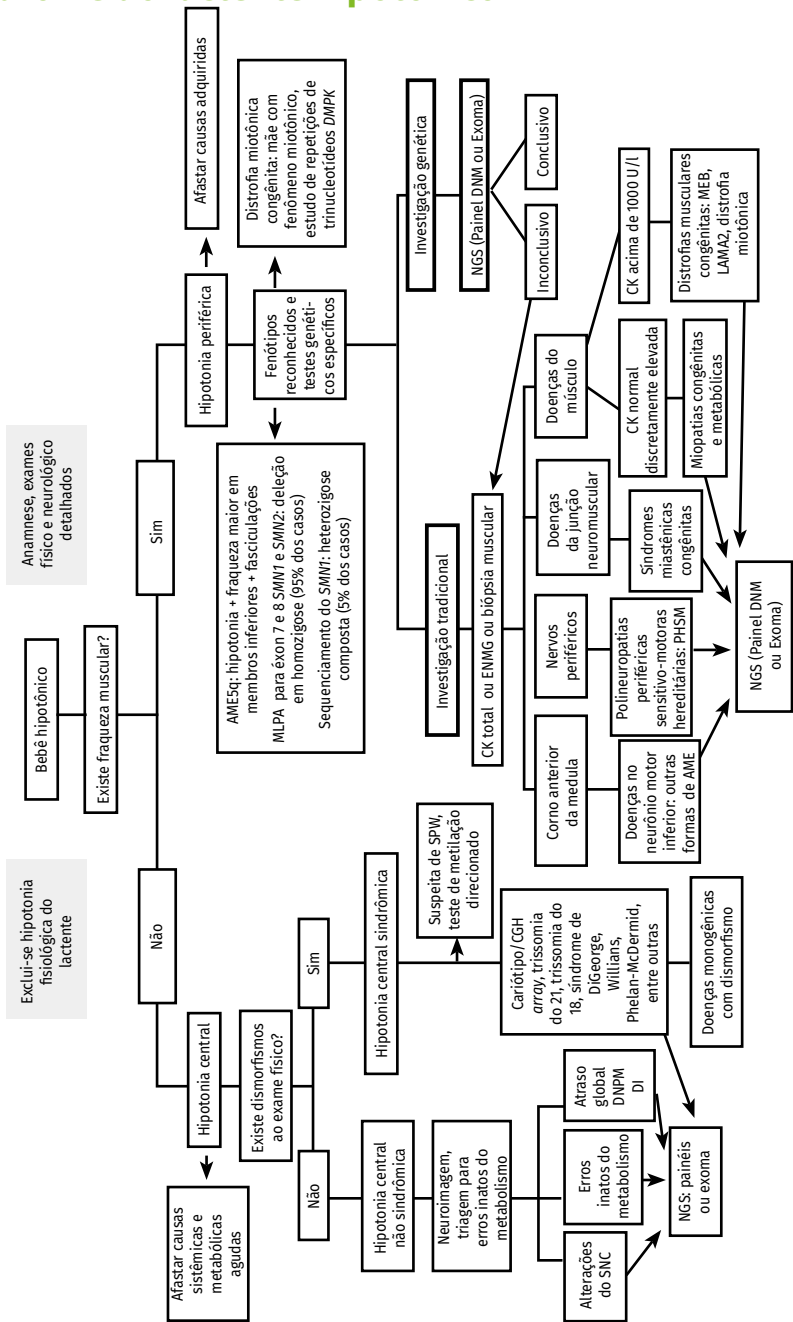
Propedêutica da hipotonia periférica

Diante da suspeita de uma doença neuromuscular, os seguintes exames podem ser realizados:

- **CK** — Os níveis de CK podem ajudar a identificar bebês com distrofias musculares. Níveis muito elevados de CK (algumas mil unidades) podem ser um sinal de distrofia miotônica congênita ou de alguma forma de distrofia congênita. Deve-se ter cautela com valores menos elevados (até mil) ou em recém-nascidos nos primeiros dias depois do nascimento, pois o aumento de CK pode ocorrer por sofrimento muscular secundário ao parto. Esses valores geralmente se normalizam nos primeiros dez dias de vida.¹³

- **Eletroneuromiografia** — A eletroneuromiografia poderá ser realizada naqueles casos em que o nível de CK for normal e clinicamente não se conseguir identificar a topografia da lesão, particularmente em topografia de junção neuromuscular. Porém, o valor da eletroneuromiografia no período neonatal e em lactentes é limitado, pois a interpretação pode ser difícil. Se houver a suspeita de que o bebê possa ter distrofia miotônica congênita, o exame clínico à procura de fenômeno miotônico e a eletroneuromiografia à procura de descargas miotônicas devem ser realizados na mãe, uma vez que os bebês acometidos não apresentam o fenômeno precocemente, e em 90% dos casos a mãe é a portadora da expansão.¹³
- **Biópsia muscular e testes moleculares, incluindo sequenciamento genético de nova geração (NGS, do inglês *next-generation sequencing*)** — Com o avanço nas técnicas de diagnóstico molecular, a biópsia muscular, que era considerada o padrão-ouro para o diagnóstico, está sendo menos utilizada, especialmente por ser um exame mais invasivo. O advento do NGS aumentou significativamente a possibilidade de se chegar ao diagnóstico etiológico e de se identificar a variante patogênica. No caso de identificação de variantes patogênicas de significado incerto (VUS, do inglês *variant of uncertain significance*), o estudo genético dos pais ou a biópsia muscular podem ser necessários.¹³ Em casos em que há a presença de achados semiológicos específicos e suspeita-se fortemente de um diagnóstico, deve-se fazer teste genético específico para essa patologia, como o MLPA para a AME5q para identificar deleção dos éxons 7 ou 8 em homozigose e o número de cópias do gene SMN2 (biomarcador de prognóstico). Em caso de heterozigose composta, é necessário o sequenciamento do gene SMN1, com a finalidade de identificar mutações pontuais em outro alelo. Se a suspeita for de distrofia miotônica congênita, deve-se pesquisar a expansão de trinucleotídeos no gene DMPK.¹³
- **Exames por imagem** — Neuroimagem do encéfalo geralmente não é indicada quando a suspeita for de uma hipotonia periférica, exceto se sinais sugerirem o comprometimento concomitante do encéfalo, como nas distrofias musculares congênitas.¹³
- **Exames de imagem muscular** — Destaca-se ainda o avanço, nos últimos anos, de exames de imagem muscular (ultrassonografia e RM de músculo) para auxiliar na identificação de padrões de acometimento de músculos que podem direcionar também o diagnóstico molecular.¹⁸

Algoritmo da abordagem diagnóstica da síndrome do lactente hipotônico



Adaptado de: Moreas ANM et al. Editora dos Editores; 2023.⁸ | Lavery CG. *Pediatr Clin North Am*; 2025.¹⁹

Pontos-chave

- A avaliação do bebê hipotônico deve ser sistematizada pelo grande número de diagnósticos diferenciais.
- É fundamental classificar a hipotonia em central ou periférica antes de se iniciar a investigação etiológica, para evitar exames desnecessários, caros ou invasivos.
- Conhecer os principais fenótipos pode facilitar o diagnóstico.

Referências: 1. Vasta I, Kinali M, Messina S, Guzzetta A, Kapellou O, Manzur A, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr.* 2005;146(1):73-9. 2. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;10-20. 3. Johnston HM. The floppy weak infant revisited. *Brain & Development.* 2003;25:155-8. 4. Diamant A. "Exame neurológico do lactente". In: Diamant A, Cypel. *Neurologia infantil.* 4.ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005. pp. 35-66. 5. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr. Rev.* 2009;30(9):e66-76. 6. Parks SE. Neonatal hypotonia. *Clin Perinatol.* 2015;42:363-71. 7. Laugel VL, Cossée M, Matis J, Saint-Martin A, Laguna AE, Mandel JL, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008;167:517-23. 8. Moreas ANM, Gurgel-Giannetti J. "Fraqueza muscular e a síndrome do lactente hipotônico". In: Masruha, Vilanova LC. *Neurologia infantil: fundamentos e prática clínica.* 2.ª Ed. Rio de Janeiro: Editora dos Editores; 2023. pp. 88-112. 9. Alarcón Benítez D, de Los Angeles Beytia Reyes M, Escobar RG, Núñez Fariás A, López Bohner ME, Avila-Smirnow D. Síndrome hipotônico del recién nacido y lactante [Hypotonic infant]. *Andes Pediatr.* 2022;93(4):458-69. 10. Alfonso I, Papazian O, Valencia P. Hipotonia neonatal generalizada. *Rev Neurol.* 2003;37(3):228-39. 11. Fridmann C, Kok F, Koiffmann P. Síndrome de Prader-Willi em lactentes hipotônicos. *J Pediatr (RJ).* 2000;76(3):2476-250. 12. Trifirò G, Livieri C, Bosio L, Gargantini L, Corrias A, Pozzan G, Crinò A. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2003;92:1085-9. 13. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435-48. 14. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-15. 15. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kamoi CS, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol.* 2012;46:141-8. 16. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;27:457-76. 17. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, Arnold GL, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe Disease. *Genet Med.* 2009;11:210. 18. Watties MP, Kley RA, Fisher D. Neuromuscular imaging in inherited muscle diseases. *Eur Radiol.* 2010;20:2447-60. 19. Lavery CG. Hypotonia in newborn infant. *Pediatr Clin North Am.* 2025;72(4):701-45.

3.

Estado de mal distônico ou status distônico

Simone Amorim

Patricia Dumke da Silva Möller

Danilo de Assis Pereira

Introdução

Este capítulo tem como objetivo facilitar o reconhecimento precoce do agravamento da distonia, padronizar as terapias de suporte e as direcionadas a distonia e, conseqüentemente, melhorar os desfechos clínicos dos pacientes que apresentam estado distônico.

Definições

- **Distonia** — Distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes que levam a posturas ou movimentos anormais e frequentemente repetitivos. Os movimentos são tipicamente padronizados, em torção (por contração simultânea de agonistas e antagonistas), eventualmente tremulantes e frequentemente dolorosos. Pode ser desencadeada ou agravada por movimento voluntário, tarefas mentais, emoções e toque e, em alguns casos, tende a melhorar com gesto antagonista (ou “truque sensorial”). Observa-se, ainda, desaparecimento dos movimentos durante o sono. Esse distúrbio pode ser focal, segmentar ou generalizado e, frequentemente na pediatria, coexiste com outros distúrbios de movimento. Padrões altamente sugestivos de distonia são opistótono, rotação de ombro, dedos das mãos afastados, dedos em pescoço de cisne, inversão do pé e extensão do hálux. Na faixa etária pediátrica, a causa mais comum é a paralisia cerebral. O tratamento da distonia é fundamental para controle da dor, redução do gasto calórico excessivo, melhora do posicionamento e do sono, prevenção de deformidades, otimização da funcionalidade, entre outros, e deve ser iniciado tão logo os primeiros sinais apareçam.
- **Estado distônico** — Piora aguda de um quadro distônico acompanhada por descompensação metabólica, requerendo hospitalização de urgência. É uma emergência em distúrbios do movimento, caracterizada por episódios graves de distonia generalizada ou focal, que demandam hospitalização devido a complicações decorrentes dos movimentos e que ameaçam a vida, independentemente da condição neurológica de base. Sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida, mas em sua maioria é possível identificar fatores desencadeantes claros, mais comumente infecção, modificação no esquema medicamentoso ou dor (como

procedimentos, doença do refluxo gastroesofágico [DRGE] e luxação de quadril). Diversos fatores podem agravar a distonia, o que pode levar a um ciclo e que ela desencadeia dor, hipertermia, desidratação e comprometimento metabólico, provocando mais distonia e causando descompensação sistêmica contínua. Ocorre, geralmente, em pacientes portadores de distonia prévia inadequadamente controlada e pode ter sua instalação em horas ou dias. Clinicamente, pode se associar a hipertermia, com taquicardia e comprometimento bulbar (disartria, disfagia, insuficiência respiratória progressiva), além de hipertensão arterial, sudorese, disautonomia, fraturas, exaustão e dor importante. As alterações metabólicas mais comumente vistas são leucocitose, aumento de enzimas musculares e de proteína C reativa (PCR), mioglobinúria, acidemia, distúrbios hidroeletrólíticos (desidratação, hipercalemia) e insuficiência renal. Essa descompensação metabólica é um resultado combinado do estado distônico e dos precipitantes, e provavelmente um agrava o outro. Embora seja uma condição subdiagnosticada, sabe-se que a maior parte dos casos de estado distônico ocorre na população pediátrica, sendo que 30% necessitam de suporte em unidade de terapia intensiva (UTI) e cerca de 12% evoluem para óbito. A recorrência é comum (25% em um ano).

Fisiopatologia

Fisiopatologia da distonia

A fisiopatologia da distonia envolve disfunções nos circuitos corticoestriado-talâmico-corticais, especialmente nos gânglios da base. Há evidências de perda de inibição neuronal, plasticidade mal adaptativa e padrões anormais de atividade neuronal no globo pálido interno.

Fisiopatologia do estado distônico

A fisiopatologia do estado distônico envolve disfunções complexas nos circuitos dos gânglios da base, especialmente no globo pálido interno, no núcleo subtalâmico e no tálamo, resultando em hiperexcitabilidade motora sustentada. Há um desequilíbrio entre os sistemas excitatório (glutamatérgico) e inibitório (gabaérgico), levando à perda da modulação fisiológica dos movimentos e à ativação difusa de padrões motores anormais.

Estudos de neuroimagem funcional e eletrofisiologia têm mostrado que, durante o estado distônico, ocorre uma desinibição talâmica excessiva, com aumento da atividade coerente em redes motoras corticais e subcorticais. Além disso, há evidência de plasticidade sináptica mal adaptada e hiperatividade do córtex motor primário. A cascata de desregulação autonômica que acompanha o estado distônico pode envolver o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e centros bulbares de controle vegetativo, contribuindo para hipertermia, taquicardia, hipertensão, instabilidade respiratória e rabdomiólise. Esses mecanismos contribuem para a rápida deterioração clínica e justificam a abordagem precoce e agressiva do quadro.

Critérios diagnósticos

As maiores limitações no cuidado de pacientes com estado distônico são o subdiagnóstico e o subtratamento.

Um grande desafio no diagnóstico do estado distônico reside em sua fase inicial, quando a gravidade da distonia é progressiva, mas pode haver flutuações — importante no diagnóstico diferencial das crises epiléticas.

Ferramentas de diagnóstico e monitoramento

A avaliação precisa e o monitoramento da gravidade da distonia são cruciais para avaliar a progressão, orientar as decisões de tratamento e avaliar a resposta às intervenções. Sendo assim, além da percepção clínica, dos relatos e dos registros em vídeos dos cuidadores, recomenda-se o uso de duas ferramentas de monitoramento da gravidade da distonia:

- **Dystonia severity scale (DSS)** (tabela 1) — Avalia a gravidade da distonia de acordo com critérios clínicos, com o objetivo de guiar o manejo. Esse sistema foi especificamente projetado para ser utilizado como uma ferramenta por todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado clínico de crianças com distonia, e não apenas pelo especialista em distúrbios do movimento.
- **Diário de sono-vigília na distonia** (tabela 2) — A distonia geralmente melhora durante o sono, porém, quando se agrava, pode prejudicá-lo, por isso, o diário é uma ferramenta multiprofissional que fornece informações valiosas para avaliar os efeitos dos medicamentos e o escalonamento ou descalonamento dos cuidados. Foi pensado para permanecer à beira do leito e revisado durante as visitas.

Tabela 1. Gravidade do estado distônico e conduta guiada pela gravidade

Grau	1	2	3	4	5
DSS	Confortável Consegue permanecer sentado Períodos regulares de sono ininterrupto	Desconfortável Irritável e inquieto Tolera somente a posição deitada	Irritável Não fica em repouso mesmo deitado Distúrbio do sono Sem descompensação metabólica	Angustiado Não fica em repouso mesmo deitado Distúrbio do sono Lesão de órgão-alvo ou descompensação metabólica • Hipertermia (temperatura > 38,5 °C) • Hipercalemia (potássio > 5,5 mEq/L) • Insuficiência renal aguda (creatinina > 1,5 vez a basal e débito urinário < 0,5 mL/kg/h por 6-12 horas)	Descompensado Não fica em repouso mesmo deitado Distúrbio do sono Descompensação metabólica franca ou falência de órgão-alvo • Fraqueza bulbar • Comprometimento da perviedade da via aérea • Falência respiratória • Falência renal • Instabilidade hemodinâmica • Desequilíbrio eletrolítico significativo • Creatinofosquinase (CPK) > 1.000 U/L ou mioglobinúria • Exaustão/dor • Sem resposta ao fluxograma de distonia aguda
	Espectro de gravidade	Distonia controlada	Pré-estado distônico	Estado distônico	Estado distônico refratário
Necessidade de avaliação		Distonia intermitente	Rápida	Urgente	Imediata
				Iniciar fluxograma de distonia aguda	Iniciar fluxograma de estado distônico refratário
Recomendação				Considerar escalonamento do cuidado	

Adaptada de: Vogt LM *et al.* Mov Disord; 2024.⁸

Tabela 2. Diário de sono-vigília na distonia

Paciente:		Horário																							
Dia/mês	Dia da semana	0h	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h	22h	23h
/	Dom.																								
/	Seg.																								
/	Ter.																								
/	Qua.																								
/	Qui.																								
/	Sex.																								
/	Sáb.																								
/	Dom.																								
/	Seg.																								
/	Ter.																								
/	Qua.																								
/	Qui.																								
/	Sex.																								
/	Sáb.																								
/	Dom.																								
/	Seg.																								
/	Ter.																								
/	Qua.																								
/	Qui.																								
/	Sex.																								
/	Sáb.																								
/	Dom.																								
/	Seg.																								

D: dormindo; AC: acordado e confortável; AD: acordado e desconfortável.

Adaptada de: Vogt LM et al. Mov Disord; 2024.⁸

Espectro de gravidade

Entende-se que a condição apresenta fases, mais entendidas como um espectro de gravidade do que como estágios propriamente ditos:

- **Pré-estado distônico** — Agravamento da distonia, sem comprometimento de órgãos finais ou das vias aéreas. O paciente pode ter um sono intermitente nessa fase; no entanto, pode ser fragmentado ou facilmente interrompido pela distonia. Normalmente graus 2 e 3 na DSS.
- **Estado distônico** — Agravamento da distonia por mais de 20 minutos, caracterizado por desconforto, taquicardia e sudorese, com presença de ao menos uma descompensação metabólica de órgão-alvo. Normalmente DSS grau 4.
- **Estado distônico refratário** — Estado distônico que persiste apesar da terapia medicamentosa otimizada e exibe uma ou mais complicações que ameaçam a vida. Normalmente DSS graus 4 e 5, requerendo cuidados em UTI.
- **Estado distônico resolvido** — Melhora na escala DSS para os graus 1 ou 2 por pelo menos 24 horas, na ausência de medicação intravenosa (IV) antidistônica e sedativa. Geralmente permite alta da UTI.

Manejo terapêutico

O manejo adequado do estado distônico depende de dois princípios:

- Reconhecimento precoce.
- Tratamento agressivo imediato. Utiliza-se o mnemônico ABCD, cujas medidas são tomadas de forma concomitante e sofrem reavaliação constante:
 - ♦ *Address triggers* [abordar desencadeantes].
 - ♦ *Begin supportive care* [iniciar medidas de suporte].
 - ♦ *Calibrate sedation* [calibrar sedação].
 - ♦ *Dystonia-specific medications* [medicamentos antidistônicos].

Sequência da abordagem:

I — Determinação da gravidade da distonia (DSS)

Anamnese inicial e exame físico focado em desencadeantes:

- Sinais vitais completos.
- Avaliação do estado respiratório.
- Confirmação de movimentos e/ou posturas distônicas.
- Exame físico o mais completo possível, incluindo exame neurológico, com atenção especial ao estado dentário, a lesões cutâneas e ao exame musculoesquelético.
- Exame de todos os cateteres permanentes.
- Verificação de eventuais dispositivos neurocirúrgicos.

II — Avaliação inicial do paciente

- Histórico e revisão de prontuário:
 - ◆ Etiologia subjacente da distonia, se conhecida.
 - ◆ Nível basal de distonia.
 - ◆ Estratégias atuais de manejo (não farmacológicas e farmacológicas).
 - ◆ Episódios anteriores e manejo da distonia.
 - ◆ Mudanças ou adições recentes de medicamentos (últimas oito semanas).
 - ◆ Sinais e sintomas de infecção.
 - ◆ Eventos desencadeantes ou estímulos dolorosos.
 - ◆ Constipação.
 - ◆ Desidratação e retenção urinária.
- Exame físico detalhado, se o exame da etapa anterior tiver ocorrido de forma breve devido à urgência
- Investigação laboratorial inicial sugerida:
 - ◆ Hemograma completo.
 - ◆ CPK.
 - ◆ Gasometria venosa.
 - ◆ Eletrólitos.
 - ◆ Função renal.
 - ◆ Função hepática.
 - ◆ Função tireoidiana.
 - ◆ PCR.

- ♦ Exame de análise de urina (EAS) e urocultura.
- ♦ Radiografia de tórax.
- ♦ Considerar ressonância magnética de crânio se a etiologia da distonia não estiver bem estabelecida.

III — Iniciar medidas de suporte

Concomitantemente à avaliação do paciente:

- Realizar monitorização contínua.
- Promover conforto, posicionando o paciente de forma otimizada e minimizando manuseios que possam exacerbar a distonia.
- Abordar os fatores precipitantes com antipiréticos, analgésicos (paracetamol, dipirona, anti-inflamatórios não esteroidais [AINE], gabapentina, opioides) e terapia antimicrobiana, quando indicados.
- Instituir a hidratação IV, por meio de expansão com solução salina se sinais de desidratação, e programar 150% do aporte hídrico para cobrir perdas insensíveis, incluindo glicose para evitar catabolismo.
- Suporte nutricional.

IV — Iniciar medidas farmacológicas

O tratamento consiste em medicamentos para reduzir a agudização da distonia e promover sedação. Sugere-se uma abordagem gradual: dos medicamentos menos sedativos aos mais sedativos. A medicação de primeira linha está sumarizada na tabela 3 e o fluxograma de tratamento está detalhado nas figuras 1 e 2.

Sedação mais intensa e relaxamento ou paralisia muscular são as providências com maior probabilidade de levar a uma resolução rápida do agravamento da distonia, enquanto se ganha tempo para que a medicação específica contra a condição seja ajustada e alcance níveis terapêuticos suficientes (medidas temporizadoras).

Caso haja melhora clínica com redução do grau DSS, deve-se manter a vigilância conforme as demais medidas do mnemônico ABCD. Se houver retorno dos sintomas depois de seis horas, repete-se o fluxograma da distonia aguda desde o início.

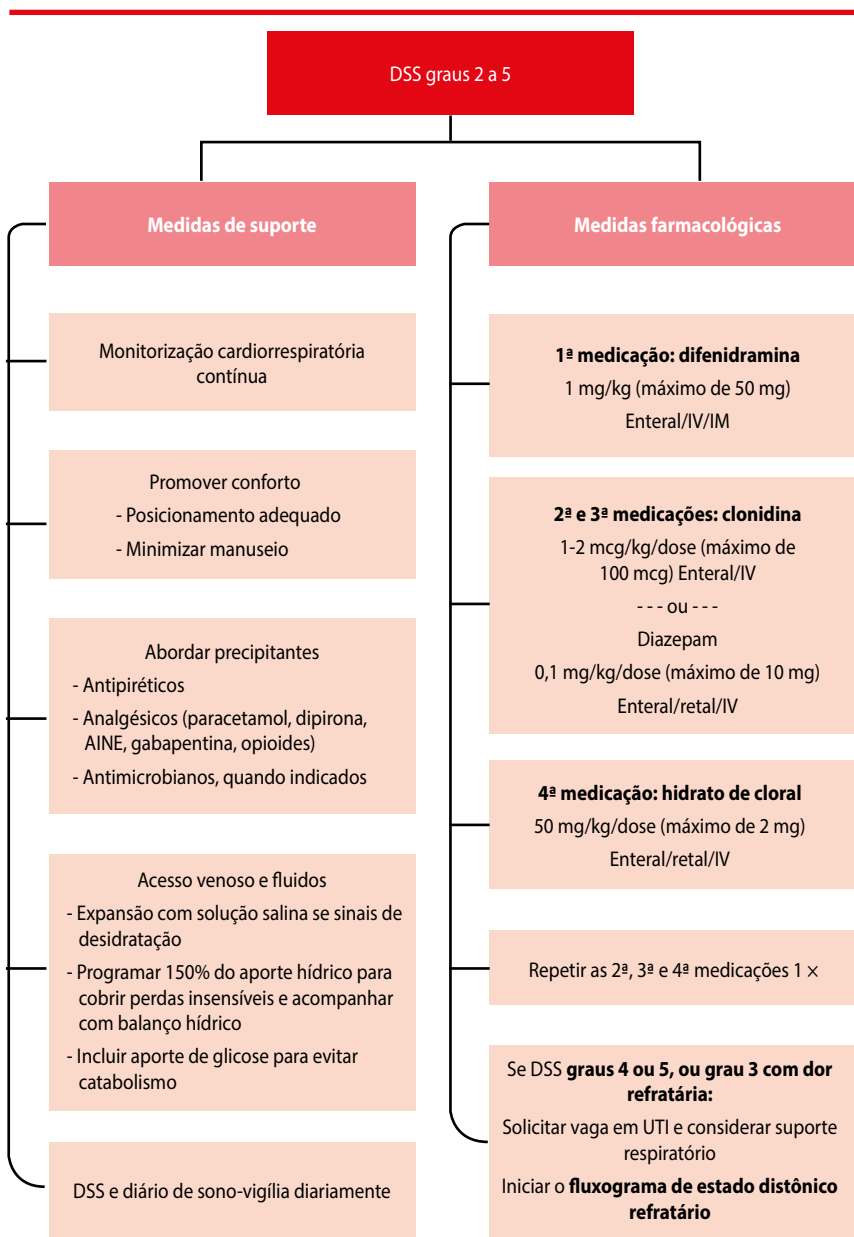
Caso não haja melhora ou haja agravamento em menos de seis horas, iniciar o fluxograma de estado distônico refratário (figura 2).

Tabela 3. Medicação de primeira linha no estado distônico*

Agente e dose inicial recomendada	Mecanismo de ação	Duração do efeito	Número máximo de doses em 24 horas	Preocupações no uso a curto prazo	Observações
Difenidramina, 0,5-1 mg/kg/dose (máximo de 50 mg) Enteral, intramuscular (IM)	Efeitos anticolinérgicos e sedativos via agonismo inverso dos receptores H ₁ centrais	4-6 horas	1	Efeitos anticolinérgicos, agitação e delírio	Sugerida devido à sua ampla disponibilidade e ao seu bom perfil de segurança
Clonidina, 1-2 mcg/kg/dose (máximo de 100 mcg), 0,1-2 mcg/kg/h, enteral, IV	Sedativo não respiratório via agonismo dos receptores α ₂ -adrenérgicos centrais	3-5 horas	6-12 em bolus Pode-se considerar infusão contínua	Hipotensão, bradicardia, sedação	Titular conforme o benefício e os eventos adversos
Diazepam, 0,1 mg/kg/dose (máximo de 10 mg), enteral, retal, IV	Sedativo e relaxante muscular via agonismo dos receptores γ-ácido gama-aminobutírico (GABA) A	60-120 minutos para sedação, apesar da meia-vida biológica longa	4-6	Depressão cardiorrespiratória com doses altas, reações paradoxais (raras), sialorreia	Titular conforme o efeito Conversão enteral para IV é 1:1
Hidrato de cloral, 50 mg/kg/dose (máximo de 2 g), enteral, retal	Efeitos sedativos devido ao seu metabólito ativo tricloetanol via mecanismo desconhecido	4-8 horas	4	Sonolência excessiva, dependência com uso crônico	
Dexmedetomidina, 0,5 mcg/kg/h (máximo de 2 mcg/kg/h), IV	Efeitos anestésicos e sedativos via agonismo dos receptores α ₂ -adrenérgicos	60-240 minutos depois da infusão contínua	Infusão contínua	Depressão cardiorrespiratória, hipotensão, taquiflaxia, abstinência depois de uso prolongado	Titular conforme o benefício e os eventos adversos
Midazolam, 0,1 mg/kg/h (máximo de 2 mg/kg/h)	Efeitos sedativos e relaxantes musculares via agonismo dos receptores GABA-A	Infusão contínua	Infusão contínua	Depressão cardiorrespiratória, reações paradoxais (raras), sialorreia	Titular conforme o benefício e os eventos adversos

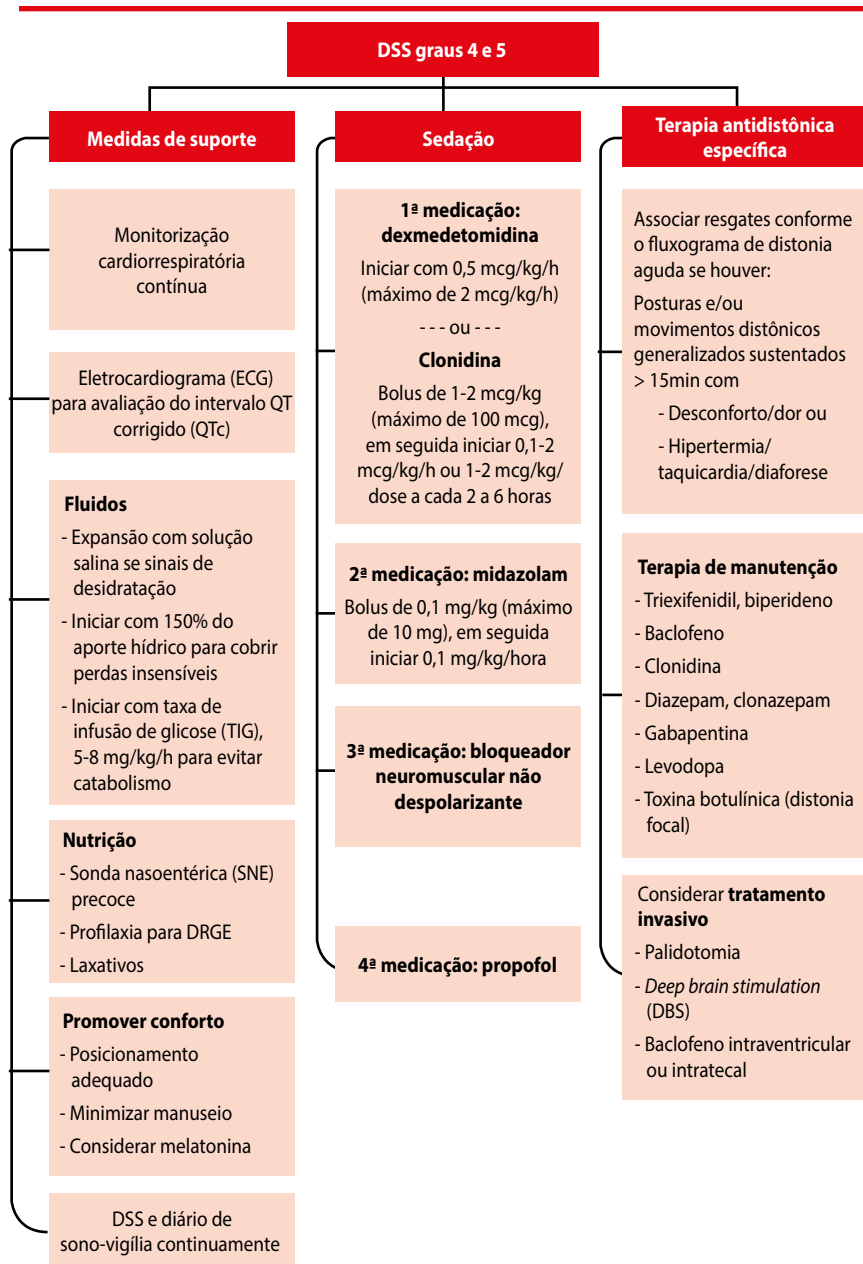
* Todos os medicamentos listados são usados de forma *off-label* em crianças. O número máximo de doses por dia é apenas uma orientação. Planos de tratamento individualizados são baseados na resposta do paciente, na dosagem de outros medicamentos de manutenção e em doses diárias máximas usuais seguras de cada medicamento.

Adaptada de: Vogt LM *et al.* Mov Disord; 2024.⁸



Adaptada de: Vogt LM *et al.* Mov Disord; 2024.⁸

Figura 1. Fluxograma de distonia aguda.



Adaptada de: Vogt LM *et al.* Mov Disord; 2024.⁸

Figura 2. Fluxograma de estado distônico refratário.

O tratamento deve então progredir ao longo de três eixos:

- Calibração dos medicamentos sedativos como medida temporária para controlar a distonia e prevenir complicações secundárias.
- Início de terapias direcionadas para a distonia.
- Otimização das medidas de suporte na UTI.

A sedação IV proporciona alívio e reduz os riscos de morte associados ao estado distônico refratário. Medicações indicadas, todas inicialmente em infusão contínua:

- 1ª medicação: dexmedetomidina ou clonidina IV (sem preferência).
- 2ª medicação: midazolam.
- 3ª medicação: bloqueador neuromuscular não despolarizante.
- 4ª medicação: propofol.

Podem-se associar doses enterais intermitentes, principalmente clonidina e diazepam, que tendem a apresentar efeito sinérgico com os sedativos mencionados e podem vir a substituí-los posteriormente.

Procura-se, conforme possível, usar poucos medicamentos em doses otimizadas, frequentemente excedendo os limites usuais, mas titulados conforme a tolerância e o benefício. O objetivo é obter ausência de atividade muscular clinicamente perceptível, mesmo aos estímulos.

Se o paciente apresentar posturas ou movimentos distônicos generalizados sustentados por mais de 15 minutos, com desconforto ou dor associados e alterações autonômicas como hipertermia, taquicardia ou diaforese, podem ser administrados bolus de resgate de acordo com o fluxograma de distonia aguda (preferencialmente clonidina e diazepam), conforme necessário. Estes são pacientes altamente suscetíveis a *delirium* e abstinência.

A duração da intubação inicial e da sedação é determinada pela avaliação periódica da resposta clínica, com base na DSS e no diário de sono-vigília, enquanto os tratamentos específicos para a distonia são ajustados simultaneamente.

V — Ajustar ou iniciar o tratamento antidistônico de manutenção

Os agentes disponíveis frequentemente demoram dias a semanas para fazer efeito; portanto, necessitam do fluxograma de distonia aguda como uma ponte. Os principais medicamentos envolvem anticolinérgicos, baclofeno, clonidina, benzodiazepínicos (principalmente diazepam e clonazepam), gabapentina, dopaminérgicos e toxina botulínica (tabela 4).

Tabela 4. Medicação antidistônica de manutenção

Agente	Dose	Observações
Baclofeno	Inicial: 0,2 mg/kg/dia ou 2,5-5 mg/dia Máxima: 1-2 mg/kg/dia ou 60 mg/dia 3 vezes ao dia	Agonista gabaérgico Monitorar hipotonia axial, constipação, sedação Reduz a secreção salivar Uso comum na coexistência de espasticidade e distonia Pode agravar a coreoatetose Pela via intraventricular ou intratecal pode oferecer boa resposta
Triexifenidil	Inicial: 0,1-0,2 mg/kg/dia ou 1-2 mg/dia Aumento semanal de 0,15 mg/kg ou 1-2 mg Máxima: 0,75-2 mg/kg/dia ou 30 mg/dia, 3 vezes ao dia	Anticolinérgicos Triexifenidil é o tratamento de primeira linha para distonia generalizada Efeito completo percebido em semanas a meses Monitorar constipação, retenção urinária, irritabilidade, piora cognitiva, arritmias
Biperideno	Inicial: 1-2 mg/kg/dia Máxima: 12 mg/dia 1-3 vezes ao dia	Reduz a secreção salivar Pode agravar a coreoatetose
Clonidina	Inicial: 1-2 mcg/kg/dose Máxima: 75 mcg/kg/dia 3-4 vezes ao dia	Agonista α_2 -adrenérgico Monitorar sedação, hipotensão, piora paradoxal dos movimentos Apresentação enteral e IV Muito importante no estado distônico Atua também na dor
Gabapentina	Inicial: 5-10 mg/kg/dia Aumento semanal de 5-10 mg/kg/dia Máxima: 15-60 mg/kg/dia 3 vezes ao dia	Bloqueador dos canais de cálcio voltagem-dependentes Monitorar sedação, ataxia Atua também na epilepsia e na dor
Tetrabenazina	Inicial: 6,25-12,5 mg/dia Aumento semanal de 6,25-12,5 mg/dia Máxima: 1-2 mg/kg/dia ou 75 mg/dia 3 vezes ao dia	Depletor dopaminérgico Monitorar sedação, depressão, piora paradoxal dos movimentos, parkinsonismo, alargamento do QT Uso comum na coexistência de distonia e coreoatetose Não disponível no Brasil, passível de importação
Diazepam	Inicial: 0,1-0,3 mg/kg/dia Máxima: 1,5 mg/kg/dia ou 30 mg/dia 2-4 vezes ao dia	Agonistas gabaérgicos (benzodiazepínicos) Efeito sistêmico Monitorar hipotonia axial, sedação, sialorreia, depressão ventilatória, efeito paradoxal
Clonazepam	Inicial: 0,01-0,03 mg/kg/dia Máxima: 0,5-1 mg/kg/dia ou 20 mg/dia 3 vezes ao dia	Importantes em curto prazo e no estado distônico Uso comum na coexistência de espasticidade e distonia Atua também na epilepsia
Levodopa	Inicial: 1 mg/kg/dia Aumento semanal de 1 mg/kg/dia Máxima: 10 mg/kg/dia ou 600 mg/dia 3 vezes ao dia	Precursor dopaminérgico Formulação associada à carbidopa (preferencial) ou à benserazida Um teste terapêutico por pelo menos 3 meses em dose máxima deve ser considerado em todos os casos de suspeita de distonia não explicada Monitorar náusea, irritabilidade, hipotensão, discinesias
Toxina botulínica tipo A	Individualizada	Bloqueador colinérgico na junção neuromuscular Injeção intramuscular com efeito localizado Forte grau de evidência para distonia focal, uso adjuvante no estado distônico Efeito se inicia em cerca de 2 semanas e dura entre 3 e 6 meses Risco de fraqueza localizada Necessidade de fisioterapia motora e eventualmente uso de órteses para potencializar os efeitos Uso comum na coexistência de espasticidade e distonia Atua também na dor

Adaptada de: Vogt LM *et al.* Mov Disord; 2024.⁸

Crianças geralmente toleram doses significativamente mais altas por peso de medicamentos antidistônicos do que adultos (desde que escalonadas gradualmente), e doses mais altas podem ser necessárias para alcançar alívio dos sintomas. Independentemente da combinação, nessa fase normalmente se recomenda usar combinações de agentes antidistônicos em doses altas, em vez de titular lentamente um a um.

O monitoramento de eventos adversos anticolinérgicos (constipação grave, retenção urinária, hipertermia) ou complicações cardíacas (prolongamento do intervalo QTc) é importante. Depois da fase de tratamento intensivo, os medicamentos sedativos podem ser ajustados para doses mais altas à noite, para melhorar o ciclo sono-vigília.

Deve-se avaliar a possibilidade de distonia responsiva à levodopa.

Finalmente, devem ser feitos esforços para determinar a causa subjacente da distonia, caso ainda não esteja bem estabelecida, já que isso pode ter implicações no tratamento.

VI — Considerar medidas neurocirúrgicas

Pacientes em estado distônico refratário que não respondem às medidas clínicas devem ser submetidos à avaliação quanto à possibilidade de intervenções invasivas (DBS, bomba de baclofeno intraventricular, palidotomia, talamotomia). O melhor momento para tal avaliação não é consenso, mas em geral recomenda-se considerá-la depois de dias de refratariedade aos sedativos IV.

Referências: 1. Allen NM, Lin JP, Lynch T, King MD. Status dystonicus: a practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(2):105-12. 2. Garone G, Graziola F, Nicita F, Frascarelli F, Randi F, Zazza M, et al. Prestatus and status dystonicus in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(6):742-9. 3. Gorodetsky C, Fasano A. Approach to the treatment of pediatric dystonia. *Dystonia.* 2022;1. 4. Lumsden DE, Lundy C, Fairhurst C, Lin JP. Dystonia severity action plan: A simple grading system for medical severity of status dystonicus and life-threatening dystonia. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(7):671-2. 5. Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP, Ortibus E, Bonouvrié L, Feys H, et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. *Lancet Neurol.* 2017 Sep;16(9):741-9. 6. Ruiz-Lopez M, Fasano A. Rethinking status dystonicus. *Mov Disord.* 2017 Dec;32(12):1667-76. 7. Termsarasab P, Frucht SJ. Dystonic storm: a practical clinical and video review. *J Clin Mov Disord.* 2017;4(1). 8. Vogt LM, Yang K, Tse G, Quiroz V, Zaman Z, Wang L, et al. Recommendations for the Management of Initial and Refractory Pediatric Status Dystonicus. *Mov Disord.* 2024;39(9):1435-45. 9. Frucht SJ (ed.). *Movement disorder emergencies: diagnosis and treatment.* 3.^a ed. Cham: Springer International Publishing (Imprint: Humana/Springer); 2022.

Introdução

Nos últimos anos, depois da descoberta de diversos autoanticorpos associados às encefalites autoimunes, da inclusão dos pacientes pediátricos nos critérios diagnósticos das doenças inflamatórias com componente desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) — como esclerose múltipla (EM), doença do espectro da neuromielite óptica (DENMO) e doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOGAD, do inglês *myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*) — e dos estudos clínicos com drogas modificadoras da doença (DMD) nessa faixa etária, houve aumento de interesse pelas doenças neuroimunológicas pediátricas e uma melhora em sua assistência.

Diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para uma recuperação completa e para evitar sequelas motoras e cognitivas futuras — embora sejam potencialmente desafiadores para a equipe assistencial.

Este protocolo se propõe a guiar a investigação e o tratamento inicial das principais doenças neuroimunológicas em crianças e adolescentes.

Definições

As causas de encefalopatias na infância são numerosas, e as encefalites infecciosas e inflamatórias estão entre as mais frequentes. A descoberta de que muitas encefalites agudas e subagudas são imunomediadas mudou a abordagem para o diagnóstico e o tratamento desses casos. O diagnóstico de encefalite autoimune em uma criança em desenvolvimento é desafiador devido ao amplo espectro de sintomas à dependência do anticorpo envolvido, incluindo psicose, catatonia, alterações de comportamento e memória, crises epiléticas, movimentos anormais e disautonomia. Diversos autoanticorpos foram descritos em crianças com encefalite autoimune, e os mais comuns estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Encefalites autoimunes

Inflamação encefálica aguda/subaguda mediada por anticorpos contra receptores, proteínas de superfície ou intracelulares envolvidos na transmissão sináptica, na plasticidade ou na excitabilidade neuronal. A apresentação clínica, o prognóstico e a resposta à imunoterapia variam de acordo com o anticorpo.

Anticorpos e fenótipos mais comuns

Anticorpos contra receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)

Antígeno de superfície neuronal. Alvo mais comum nas encefalites autoimunes pediátricas. Associado a tumores em mulheres e meninas com mais de 12 anos de idade. Clínica: distúrbio de movimento, crises epiléticas, sintomas psiquiátricos, afasia/mutismo, regressão do desenvolvimento, distúrbios do sono e disautonomia subagudos com evolução em menos de 3 meses. Ressonância magnética (RM): normal em pelo menos 65% dos casos (pode-se identificar lesões em T2/*flair* em córtex, substância branca, cerebelo ou núcleos da base; atrofia cerebral reversível é um achado tardio). Eletroencefalograma (EEG): anormal em mais de 90% dos pacientes (lentificação generalizada, atividade epilética focal, lentificação focal ou fusos prolongados/padrão em *delta brush*). Pesquisa do anticorpo: preferencialmente no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Anticorpos contra a glutamato descarboxilase 65 (anti-GAD65)

Antígeno intracelular, considerado patológico apenas quando apresenta títulos elevados no soro (> 10.000 UI/mL) e presentes no LCR. Clínica: perda de memória, comprometimento cognitivo, ataxia cerebelar e epilepsia do lobo temporal. História pessoal ou familiar de autoimunidade é comum. Frequentemente resistente à imunoterapia. RM: pode ser normal no início, geralmente progride para lesões em sistema límbico, cerebelo e córtex, com possível atrofia. EEG: descargas multifocais. Pesquisa do anticorpo: preferencialmente em LCR.

Anticorpos contra a MOG (anti-MOG)

Antígeno extracelular, causa frequente de doenças desmielinizantes e encefalite na infância. Clínica: encefalomielite disseminada aguda (ADEM), encefalite cortical com crises epiléticas e meningoencefalite. Pode acompanhar ou preceder neurite óptica, mielite transversa, rombencefalite. RM: lesões focais ou multifocais da substância branca, mielite longitudinalmente extensa e neurite óptica, hipersinal cortical com realce leptomeníngeo. EEG: lentificação, inespecífica. Pesquisa do anticorpo: preferencialmente em soro.

Anticorpos contra receptores do ácido gama-aminobutírico tipo A (anti-GABA_A)

Antígeno de superfície neuronal, causa infrequente de encefalite autoimune. Clínica: crises epiléticas refratárias, estado de mal epilético ou epilepsia parcial contínua. RM: lesões multifocais T2/*flair* em áreas corticais/subcortais em 70%. Faz diagnóstico diferencial com ADEM. EEG: atividade epileptiforme e lentificação generalizada. Pesquisa do anticorpo: LCR e soro.

Na pediatria, utilizam-se os critérios diagnósticos de Cellucci, publicados em 2020. Os pacientes são diagnosticados com encefalite autoimune possível, provável ou confirmada na dependência de um conjunto de achados clínicos, de exames complementares, da presença do autoanticorpo e da exclusão de outros diagnósticos.

As doenças desmielinizantes do SNC são condições autoimunes em que ocorre inflamação com lesão primária ou secundária à bainha de mielina. Os fenótipos comuns de manifestação inicial em crianças são a ADEM, a neurite óptica, a mielite, as síndromes cerebrais, cerebelares ou de tronco cerebral. Essas enfermidades podem se apresentar de forma monofásica (também chamadas de “síndromes clínicas isoladas”) ou recorrentes, associadas ou não à encefalopatia. Exemplos de doenças recorrentes são EM, DENMO e, em uma parcela dos casos, MOGAD. O diagnóstico dessas condições baseia-se em critérios bem definidos, aplicados para adultos e crianças — os quais são periodicamente revisados para aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico (tabela 2).

Tabela 2. Doenças inflamatórias desmielinizantes

Doenças que causam inflamação focal no SNC com desmielinização — primária ou secundária — da bainha de mielina dos nervos ópticos, da medula espinhal, do encéfalo, do tronco encefálico ou do cerebelo.

Síndrome clínica isolada	Evento clínico de provável causa desmielinizante inflamatória — como neurite óptica, mielite transversa, síndrome do tronco encefálico ou da área postrema — sem história prévia de doença desmielinizante do SNC e sem encefalopatia. Pode ser um evento isolado ou a primeira manifestação de doença recorrente.
EM	Doença recorrente do SNC, em que há evidência de disseminação no espaço acometendo pelo menos duas topografias clássicas: periventricular, medular, infratentorial, justacortical/cortical ou nervo óptico associado a: 1. disseminação no tempo (mais de um evento clínico ou lesões na RM indicando tempos evolutivos diferentes); 2. presença no LCR de bandas oligoclonais ou cadeias leves livres kappa; ou 3. lesões na RM com sinal da veia central e/ou anel paramagnético. Realizar pesquisa de anti-MOG em pacientes <12 anos e em adolescentes com apresentações atípicas. Pacientes com síndrome radiológica isolada, manifestações atípicas e apenas uma topografia clássica também podem ser diagnosticados com EM em situações específicas – conforme critérios diagnósticos de McDonald 2024.
DENMO	Astrocitopatia autoimune grave do SNC com desmielinização secundária frequentemente associada a anticorpos contra a aquaporina-4 (anti-AQP4). Envolve principalmente os nervos ópticos, a medula espinhal e a área postrema. Menos frequentemente, pode envolver diencéfalo e encéfalo.
MOGAD	Geralmente é uma doença monofásica, mas pode haver recorrência. Pode apresentar diversas manifestações clínicas isoladas ou em associação. As mais comuns são: - ADEM: mais comum em crianças pequenas (menos de 10 anos). É definida como um evento clínico multifocal do SNC de natureza inflamatória presumível, com presença obrigatória de encefalopatia não justificada por febre ou crises epiléticas, cujos achados clínicos e de RM podem flutuar nos 3 primeiros meses. Aproximadamente 50% dos casos de ADEM possuem anti-MOG. - Neurite óptica: é mais comum em crianças mais velhas. Tipicamente é bilateral, extensa (mais de 2/3 da extensão do nervo), com edema de papila e realce perineural.

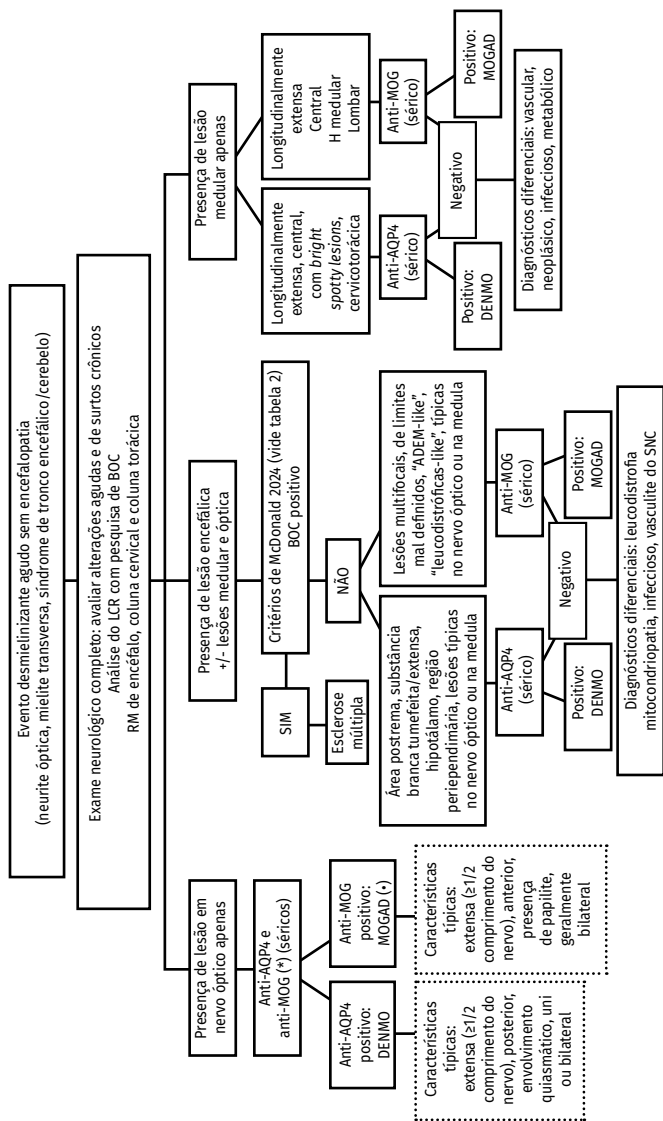
Investigação

As doenças neuroimunológicas normalmente se manifestam de forma aguda a subaguda (menos de três meses) em uma criança previamente hígida. É possível identificar, em muitos casos, sintomas prodrômicos, como febre, fadiga, mal-estar e ocorrência de eventos precedentes, como vacinações e infecções recentes — embora estes não sejam itens requeridos para os critérios diagnósticos.

Como as doenças neuroimunológicas se assemelham a outras condições não inflamatórias, a história detalhada e a presença de alterações em exames complementares são fundamentais para o diagnóstico (figura 1):

- **Avaliação clínica** — Caracterizar o surgimento e a progressão dos sintomas atuais; sintomas neurológicos progressos; antecedentes pessoais e familiares; história de infecção ou vacinação recentes.
- **Exame neurológico completo** — Localizar e caracterizar déficits agudos e alterações secundárias a possíveis eventos prévios.
- **Exames de imagem** — RM do encéfalo para todos os casos de encefalopatia e de neuroeixo (encéfalo, coluna e órbita) para eventos desmielinizantes para comprovar o evento agudo e identificar possíveis lesões silenciosas.
- **Análise do LCR** — Afastar infecção e evidenciar inflamação. Avaliar celularidade, glicorraquia, proteinorraquia, eletroforese de proteínas, pesquisa de bandas oligoclonais (pareada com o sangue) e pesquisas infecciosas.
- **Pesquisa de autoanticorpos** — Em pacientes com encefalopatia, sempre realizar a pesquisa de anticorpos de superfície neuronal de forma pareada (sangue e LCR) e anti-MOG no soro. Para eventos suspeitos de MOGAD e DENMO, realizar no soro. A metodologia ensaio baseado em células (do inglês, *cell-based assay*, CBA) possui maior sensibilidade e especificidade e deve ser priorizada.
- **EEG** — Para todos os pacientes com encefalopatia.
- **Outros** — Pesquisas infecciosas, genéticas e metabólicas direcionadas a suspeitas clínicas de potenciais diagnósticos diferenciais.

A investigação dos pacientes com déficits agudos ou subagudos de alteração focal ou multifocal, sem encefalopatia, com suspeita de doença inflamatória do SNC, será primariamente guiada pela localização do déficit (figura 2).



BOC, bandas oligoclonais; DENMO, doença do espectro da neuromielite óptica.

(*) Testar preferencialmente por live CBA (ensaio com células vivas), se não disponível inicialmente, considerar repetir por esse método em caso negativo e alta suspeita clínica. O ponto de corte 1:100 se refere a ensaios com células pré-fixadas (mais disponíveis comercialmente), em caso de live CBA, utilizar 2 diluições acima do ponto de corte considerado positivo. Por exemplo, se ponto de corte do ensaio 1:128, títulos ≥ 1:512 são considerados fortemente positivos.

Adaptada de: Banwell B *et al.* Lancet Neurol; 2023.¹⁰

Figura 2. Investigação e diagnóstico diferencial nos pacientes com suspeita de doença desmielinizante.

Tratamento da fase aguda

Na fase aguda, as opções de tratamento são semelhantes para todas as doenças neuroimunológicas, tanto no primeiro evento clínico quanto na fase aguda de casos recorrentes. Não há ensaios clínicos randomizados na faixa etária pediátrica, e os tratamentos são indicados com base em estudos observacionais e retrospectivos, bem como na opinião de especialistas e em consensos nacionais e internacionais. É um entendimento atual a necessidade de tratamento precoce e agressivo para melhor recuperação dos déficits agudos e redução de sequelas em longo prazo. Os tratamentos podem ser classificados em primeira e segunda linhas:

- **Tratamentos de primeira linha** — Pulsoterapia com metilprednisolona, imunoglobulina (Ig) humana intravenosa e plasmaférese. As medicações podem ser realizadas concomitantemente (metilprednisolona + plasmaférese ou Ig humana intravenosa), especialmente em casos mais graves ou na suspeita de doença mediada por anticorpos, como encefalites autoimunes, DENMO e MOGAD. Na ausência de resposta, pode-se complementar o tratamento combinando as três opções terapêuticas em um mesmo paciente. Também pode ser adotada a conduta inicial menos agressiva em casos menos graves, realizando inicialmente a pulsoterapia com metilprednisolona e avaliando a necessidade de escalonar para plasmaférese ou Ig humana intravenosa em 5-14 dias.
- **Tratamentos de segunda linha** — Nos casos de encefalite autoimune, o rituximabe e a ciclofosfamida podem ser considerados se não houver resposta em até 14 dias do tratamento agressivo de primeira linha. Na infância, há preferência pelo uso do rituximabe, devido aos eventos adversos em longo prazo da ciclofosfamida. Para doenças inflamatórias desmielinizantes sem encefalopatia, essas medicações não são consideradas como tratamento de fase aguda.

A tabela 3 resume a posologia, os eventos adversos e a monitorização necessária em relação a cada fármaco.

Tabela 3. Tratamento intravenoso na fase aguda para as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central.

Medicação	Dose	Eventos adversos
Metilprednisolona	20-30 mg/kg/dose intravenosa por 3-5 dias Dose máxima: 1 g/dose	<i>Flushing</i> , hipertensão, hiperglicemia, hiperfagia, insônia, úlcera gástrica, necrose asséptica de fêmur, miopatia
Ig humana intravenosa	1ª opção: 1 g/kg/dia, por 2 dias 2ª opção: 0,4 g/kg/dia, por 5 dias	Cefaleia, dor torácica, mialgia, náuseas, meningite asséptica, anafilaxia, trombose venosa
Plasmaférese	Realizar 4-6 ciclos de plasmaférese terapêutica (para a maioria das doenças neurológicas — mediadas por IgG) Ciclo: troca de 1-2 volumes plasmáticos totais, reposição de albumina Uso de anticoagulante: citrato ou heparina Reposição de cálcio, plasma fresco congelado Avaliar necessidade de sedação/anestesia	Cateter (trombose, deslocamento e infecção), hipogamaglobulinemia, redução dos fatores de coagulação, anemia e trombocitopenia, distúrbios hidroeletrólíticos, hipotensão, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalemia, alcalose metabólica, reação alérgica à albumina e plasma fresco congelado
Rituximabe (quadros agudos de encefalite autoimune)	Intravenosa 1ª opção: 375 mg/m ² /dose semanal, por 2-4 semanas 2ª opção: 500-1000 mg/dose, repetir depois de 1-2 semanas Controle de CD19/CD20 para repetir dose caso necessário	Anafilaxia, hipogamaglobulinemia
Ciclofosfamida (quadros agudos de encefalite autoimune)	0,5-1 g/m ² em dose única intravenosa Dose máxima: 1,5 g	Amenorreia/azoospermia, esterilidade, mielotoxicidade, cistite hemorrágica

É importante ressaltar a importância de coletar amostras de soro e LCR antes do início da imunoterapia, mantendo o material congelado para futuras análises. Muitas vezes, a testagem dos anticorpos não está imediatamente disponível; logo, o armazenamento para testagens subsequentes é indispensável para evitar resultados falso-positivos ou falso-negativos em decorrência da imunoterapia.

Os pacientes que se apresentam com encefalopatia na fase aguda, até a exclusão de quadros infecciosos, devem receber empiricamente tratamento com antibióticos e antivirais com cobertura para o SNC.

Não há evidência clara da necessidade de manutenção de corticoide oral depois da pulsoterapia; no entanto, a maioria dos estudos observacionais sugere manter prednisona/prednisolona (1-2 mg/kg/dia) com desmame gradual em 2-6 semanas nos casos de doenças desmielinizantes do SNC. A exceção se dá nos casos confirmados de NMOSD que serão tratados com azatioprina ou micofenolato de mofetila, em que o corticoide oral deve ser mantido por pelo menos 3-6 meses, até o início de ação do fármaco. Para pacientes com encefalite autoimune, não é necessária a manutenção do corticoide oral depois da pulsoterapia. Nesses casos, quando não há melhora do quadro depois dos tratamentos de primeira e segunda linhas, os consensos sugerem tratamentos de terceira linha (tocilizumabe ou bortezumibe).

Na fase aguda, os pacientes com encefalite autoimune geralmente precisam utilizar medicações sintomáticas para o tratamento de crises epiléticas, da alteração comportamental e dos distúrbios do movimento. O tratamento das crises epiléticas deve seguir as recomendações para tratamento de *status epilepticus*, quando for o caso, de acordo com o tipo de crise apresentada. Devido ao risco de síndrome neuroléptica maligna, é recomendado evitar o uso de fármacos antipsicóticos, dando preferência a medicamentos da classe dos benzodiazepínicos, agonista alfa-adrenérgico e análogo de GABA.

Alguns cuidados devem ser considerados nos pacientes submetidos a tratamento com fármacos imunossupressores. Antes de realizar a imunoterapia, deve ser realizada a terapia vermífuga. Recomenda-se um rastreio de doenças infecciosas, imunológicas e reumatológicas, pois isso auxiliará na identificação de doenças comórbidas e na escolha de medicações de uso crônico, caso haja diagnóstico de uma doença recorrente.

Depois do tratamento de fase aguda, é importante que os pacientes sejam encaminhados para seguimento ambulatorial para conclusão do diagnóstico, reavaliação das sequelas, orientação quanto ao desmame de medicações sintomáticas se possível, encaminhamento a reabilitação e às especialidades necessárias e orientações sobre vacinações. De um modo geral, as vacinas de

vírus vivos são contraindicadas durante o uso e por um período de 30-120 dias depois do término de um tratamento imunossupressor.

O estabelecimento do diagnóstico final pode ser desafiador e exigir acompanhamento prolongado e reavaliação de exames complementares (neuroimagem e autoanticorpos) ao longo do tempo. O seguimento em centro especializado é importante para o correto tratamento em longo prazo e orientações prognósticas ao paciente e à família.

Referências: 1. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021;20(2):136-49. 2. Hardy D. Autoimmune encephalitis in children. *Pediatr Neurol.* 2022;132:56-66. 3. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(2):e663. 4. Chitnis T. Pediatric central nervous system demyelinating diseases. *Continuum (Minneap Minn).* 2019 Jun;25(3):793-814. 5. Wells E, Hacohen Y, Waldman A, Tillema JM, Soldatos A, Ances B, et al. Neuroimmune disorders of the central nervous system in children in the molecular era. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(7):433-45. 6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73. 7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al.; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1261-7. 8. Tenenbaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: a review and position statement on approach to work-up and diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8:339. 9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. 10. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):268-82. 11. Dutra LA, Silva PVC, Ferreira JHF, Marques AC, Toso FF, Vasconcelos CCF, et al. Brazilian consensus recommendations on the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in the adult and pediatric populations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(7):1-15. 12. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, artels F, Finke C, Breu M, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:41-53. 13. Montalban X, Lebrun-Frény C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Pia Amato M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2025;24(10):850-865.

5.

Recomendações e orientações para diagnóstico, investigação e abordagem terapêutica do transtorno do espectro autista

Erasmus Barbante Casella

Helio van der Linden Junior

Júlio Amaro de Sá Koneski

Introdução e avaliação clínica

O transtorno do espectro autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que se manifesta nos primeiros anos de vida por comportamentos que incluem: dificuldade na interação social/comunicação e presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. A última atualização (quinda edição) do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5)¹ aboliu vários subgrupos existentes e simplificou o diagnóstico com o termo “transtorno do espectro autista”. Adicionalmente, estabeleceu níveis de gravidade de acordo com a necessidade de suporte do indivíduo, variando de pouco suporte (nível 1) até muito suporte (nível 3).

Para o diagnóstico, as características clínicas (quadro 1) devem estar presentes desde o início do desenvolvimento, em diversos contextos sociais, com clara evidência de prejuízo na adaptação ou na qualidade de vida da criança. Além disso, os sintomas não podem ser mais bem explicados por deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual) ou atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor.

Quadro 1. Características frequentemente presentes em crianças com TEA

Dificuldades sociais e de comunicação	Interesses restritos e repetitivos
• Dificuldade para iniciar e manter conversação • Dificuldade para iniciar ou responder a uma interação social • Dificuldade em demonstrar e reconhecer corretamente as emoções • Isolamento social • Pouco contato visual ou contato visual pouco sustentado • Expressão e compreensão empobrecida de linguagem corporal e expressão facial • Ausência ou dificuldade em estabelecer amigos ou pouco interesse pelos pares • Inabilidade em ajustar o comportamento aos contextos sociais • Dificuldade para entender ironia, metáforas ou piadas • Dificuldade em se colocar no lugar do outro (teoria da mente) • Dificuldade em compartilhar brincadeiras imaginativas	• Estereotípias motoras e/ou vocais • Alinhar, girar ou demais movimentos repetidos com objetos • Sofrimento ou desconforto diante de mudanças • Dificuldade com transições de ambientes ou atividades • Padrões rígidos de pensamento e comportamento • Rituais de saudação e outros contextos • Necessidade de fazer o mesmo caminho ou outros padrões de rigidez • Interesse extremo ou restrito a um assunto • Apego incomum a determinado objeto • Hiporreatividade ou hiper-reatividade aos estímulos sensoriais (como texturas ou barulhos) • Cheirar ou manipular objetos • Seletividade alimentar em padrões atípicos

Adaptado de: American Psychiatric Association; 2013.¹

A avaliação diagnóstica requer experiência clínica, habilidade e familiaridade com indivíduos com TEA. Além disso, o profissional deve ter experiência com outros transtornos do neurodesenvolvimento e com a variação normal do desenvolvimento da criança e do adolescente.

Vale ressaltar que não há necessidade de se estabelecer um diagnóstico preciso na primeira avaliação, se assim não for possível; no entanto, na observação de atrasos de desenvolvimento, mesmo sem diagnóstico definitivo, é de fundamental importância o encaminhamento para abordagem terapêutica, a fim de se aproveitar a plasticidade neuronal inerente às fases precoces do desenvolvimento infantil.

O diagnóstico do TEA é essencialmente clínico, feito a partir da observação da criança e de entrevista com os pais, com base nos sinais e sintomas propostos pelo DSM-5.¹ Além disso, sintomas comórbidos, tais como agressividade (autoagressividade e heteroagressividade), problemas de regulação emocional, hiperatividade, desatenção, impulsividade, problemas de sono e distúrbios gastrointestinais também devem ser avaliados.²

Interação social, observação direta dos comportamentos e entrevista com a criança ou adolescente é imprescindível, pois o paciente deve ter oportunidade de demonstrar suas habilidades e capacidades, além de suas dificuldades, e deve também incluir avaliação cognitiva, funcionamento adaptativo e de linguagem. Adicionalmente, vídeos caseiros podem auxiliar o avaliador a constatar comportamentos pouco frequentes ou que já não estão presentes.

Embora muitas das manifestações clínicas tornem-se mais evidentes entre 1 e 2 anos de idade, muitas vezes é possível identificar sinais de alerta para o TEA desde os primeiros meses de vida, tais como: falha no contato visual durante as mamadas ou brincadeiras próprias da faixa etária, baixa reciprocidade social, pouca ou nenhuma vocalização, ausência de imitação vocal e motora.³ No primeiro ano de vida, sintomas como problemas de sono, irritabilidade e dificuldades alimentares são frequentemente observados.⁴

A segurança no diagnóstico precoce do TEA é um desafio crucial para o profissional que lida com distúrbios do neurodesenvolvimento, uma vez que é difícil estabelecer com precisão os critérios do DSM-5 em crianças de baixa idade. Um importante estudo publicado em 2019⁵ avaliou o diagnóstico de TEA em crianças com 12, 14 e 16 meses de vida. Constatou-se que, embora o diagnóstico feito aos 12 meses seja pouco estável, aos 14 meses ele já apresenta boa consistência e, quando realizado aos 16 meses, mantém-se em 84% dos casos após reavaliação aos 36 meses.⁶

Estudos que visam identificar marcadores biológicos para o rastreio do TEA em faixa etária precoce são abundantes na atualidade. Dentre esses, os dispositivos e aplicativos que utilizam rastreamento visual já são uma realidade em países desenvolvidos e podem em breve ser úteis para auxiliar, ampliar ou validar o diagnóstico de TEA, sobretudo em lactentes e crianças mais novas.^{5,7} Estudos recentes de rastreamento visual em crianças entre 16 e 30 meses confirmaram os resultados de estudos anteriores e mostraram um alto poder preditivo para o diagnóstico de TEA nas crianças avaliadas, com resultados semelhantes aos da avaliação clínica realizada por especialistas.^{8,9} Esses achados serviram de base para que a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, autorizasse a comercialização do primeiro dispositivo baseado em rastreamento visual para crianças entre 16 e 30 meses de vida nos Estados Unidos.

Um aumento do tamanho do crânio é geralmente observado em crianças com TEA nos primeiros anos de vida,¹⁰ mas uma macrocrania acentuada acima de dois desvios-padrões pode indicar necessidade de exames de neuroimagem. A avaliação da história familiar é de suma importância para pesquisar a presença de parentes com TEA, deficiência intelectual, síndrome do X frágil, complexo de esclerose tuberosa, dentre várias outras condições que podem cursar com hereditariedade. Além disso, é importante verificar as informações presentes na caderneta de vacinação da criança e no teste do pezinho, especialmente para não negligenciar o diagnóstico de fenilcetonúria, uma vez que esta é caracterizada por atraso global no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência intelectual e comportamentos que mimetizam o TEA.

Avaliar o ambiente em que a criança está envolvida é importante. Sabe-se que crianças que vivem em situações de vulnerabilidade social, afetiva, cultural e econômica podem ter menos oportunidades para o desenvolvimento completo de suas habilidades sociais, cognitivas e adaptativas. Ambientes negativos podem ser causa de grave privação afetiva e emocional e impactar negativamente o desenvolvimento da criança. Deve-se considerar que a avaliação de crianças pequenas nesses contextos de vulnerabilidade pode levar a diagnósticos errôneos de TEA. Estudos que avaliaram a trajetória de risco e vulnerabilidade emocional de crianças com problemas comportamentais alertam para a instabilidade de diversos diagnósticos precoces.¹¹

Estudos têm demonstrado uma conexão entre a exposição precoce e intensa de crianças às telas e o surgimento de sinais e sintomas que simulam o TEA (*autism-like syndrome*), bem como atraso no desenvolvimento da linguagem, dificuldades de regulação emocional, níveis elevados de ansiedade, obesidade, distúrbios do sono, entre outros.¹² No entanto, não há evidências de uma relação causal direta entre telas e TEA, ainda que a falta de estímulos adequados (como brincar de forma livre, ler em conjunto, brincar de fazer de conta) possa causar dificuldades comportamentais pela ausência do desenvolvimento de repertórios associados a essas atividades.

As escalas de avaliação do rastreamento e diagnóstico do TEA são amplamente conhecidas e podem ser usadas para avaliar crianças com sinais de alerta e confirmar diagnósticos, mas nem sempre são acessíveis ou disponíveis para uso livre, sendo que algumas delas requerem treinamento e certificação. Escalas como *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT), *Childhood Autism Spectrum Disorders Test* (CAST) (crianças entre 4 e 11 anos de idade) e *Social Communication Questionnaire* (SCQ) foram desenvolvidas para triagem; portanto, não devem ser utilizadas para estabelecer o diagnóstico de TEA.¹³

O DSM-5 também estabeleceu níveis de gravidade conforme a necessidade de maior ou menor suporte. Sendo assim, aqueles que necessitam de pouco suporte são classificados no nível 1, enquanto aqueles que necessitam de um suporte mais consistente estão no nível 2, e aqueles que são completamente dependentes e precisam de suporte permanente são considerados no nível 3.

Embora haja certa relação entre a gravidade de sintomas observados nas duas esferas de sintomatologia do TEA, a diferenciação entre os níveis reflete mais a ideia de prognóstico, por consistir em avaliar a necessidade que o paciente requer para as atividades da vida cotidiana e a sua independência funcional.

Para todos os pacientes, deve-se realizar o exame físico, visando identificar a presença de sinais cutâneos que indiquem a possibilidade de diagnósticos específicos, como neurofibromatose, complexo da esclerose tuberosa, além de traços dismórficos. É importante, também, avaliar a integridade da audição e da visão.

O exame neurológico é obrigatório, e exames complementares poderão ser solicitados para diagnósticos diferenciais e avaliações específicas. O quadro 2 apresenta a indicação de cada exame.

Quadro 2. Padronização para a investigação da criança com transtorno do espectro autista

Tipo de exame	Que contexto solicitar
Exames laboratoriais: hemograma, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), ureia, creatinina, eletrólitos, função tireoidiana, creatinofosfoquinase (CPK)	Exames gerais, não relacionados com o TEA; portanto, é uma sugestão, já que é importante afastar condições clínicas comuns na população. A CPK aumentada pode ser encontrada em crianças com distrofinopatia, como a distrofia muscular de Duchenne, que pode cursar com comprometimento cognitivo ou TEA antes de manifestar sintomas motores aparentes.
Potencial evocado auditivo (<i>brainstem evoked response audiometry</i> [BERA]) ou audiometria condicionada	Crianças com atraso importante da linguagem ou desatenção grave ao comportamento verbal ou quando houver suspeita clínica de déficit auditivo.
Ressonância magnética de crânio	Alteração focal do exame neurológico, microcefalia, macrocefalia acentuada (acima de 2 desvios-padrões).
Eletroencefalograma	Pacientes com suspeita ou epilepsia associada, pacientes com regressão tardia da linguagem (depois dos 3-4 anos de idade) ou outros sintomas que possam sugerir a síndrome de Landau-Kleffner
Pesquisa de X Frágil	Todos os meninos, mesmo na ausência de fenótipo típico
MECP2	Meninas com fenótipo característico ou sugestivo de síndrome de Rett
Microarranjo genômico: <i>comparative genomic hybridization</i> (CGH) <i>array</i> , <i>single nucleotide polymorphism</i> (SNP) <i>array</i>	Considerar em todos os casos com diagnóstico definido

Continua...

Sequenciamento completo do exoma	Considerar em casos familiares, associados à deficiência intelectual, epilepsia, dismorfias, outras alterações congênitas, consanguinidade parental. O American College of Medical Genetics and Genomics recomenda a realização do exoma se X frágil e CGH não mostrarem alterações. A realização do exoma tem sido cada vez mais ampliada em países desenvolvidos, com mais acessibilidade aos testes genéticos, pois tem se tornado prática cada vez mais comum a inclusão do microarranjo genômico (CGH-array, SNP-array) no exame de sequenciamento completo do exoma. Caso seja possível essa inclusão, pode-se considerar a indicação do exoma com análise de <i>copy number variation</i> (CNV). Num país com limitação de acesso, como o Brasil, recomenda-se a indicação do exoma baseada nos critérios citados anteriormente, podendo ainda ocorrer em outras situações individuais que o médico julgar necessário.
Bateria de erros inatos do metabolismo, cromatografia de aminoácidos, pesquisa de ácidos orgânicos na urina etc.	Não devem ser pedidos de rotina, apenas se houver sinais ou sintomas sugestivos de doença neurometabólica; considerar em pacientes com histórico de regressões atípicas.

Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica do TEA caracteriza-se por intervenção precoce por meio de terapias que visem potencializar o desenvolvimento do paciente. Atualmente, as abordagens com maior evidência de eficácia e benefício são baseadas na ciência da análise do comportamento aplicada (ABA, do inglês *applied behavior analysis*), associada a terapias eficazes, como fonoterapia, terapia ocupacional com integração sensorial e outras que serão mencionadas a seguir. Outras abordagens devem ser consideradas de acordo com cada caso, como terapia mediada por música, terapia motora (fisioterapia, psicomotricidade ou educação física) ou abordagem pedagógica.

Nos últimos anos, tem ganhado cada vez mais espaço e reconhecimento um modelo de intervenção que utiliza estratégias mais naturalísticas na abordagem terapêutica de crianças com menos de 4 anos de idade. Modelos como *early start Denver model* (ESDM), *joint attention*, *symbolic play*, *engagement*, and *regulation* (Jasper) ou *pivotal response training* (PRT) são exemplos de abordagens naturalísticas de intervenção; no entanto, vale ressaltar que

essas abordagens se baseiam e utilizam as técnicas comportamentais da ciência ABA; ou seja, são estratégias mais naturalísticas da ciência ABA, e não outro tipo de intervenção — portanto, é fundamental entender que tanto abordagens naturalísticas quanto mais estruturadas são importantes e podem ser utilizadas de maneira alternada em um mesmo paciente.

Independentemente dos profissionais envolvidos e da intensidade das intervenções, a abordagem transdisciplinar é considerada uma das mais efetivas para o TEA. Ela permite que profissionais de diferentes áreas trabalhem em conjunto para criar um tratamento abrangente, com um plano terapêutico comum.

As intervenções baseadas em ABA variam desde abordagens altamente estruturadas, direcionadas e controladas até intervenções que podem ser conduzidas por profissionais que se guiam pela liderança da criança e implementadas no contexto natural do comportamento. A abordagem pode ser abrangente, atuando no desenvolvimento simultâneo de habilidades em diversas áreas, geralmente indicada para crianças menores ou pacientes com maior nível de suporte; ou focal, quando se concentra em uma ou duas áreas específicas. Dada a heterogeneidade do fenótipo do TEA, a abordagem requer uma análise detalhada e individualizada.

Nos Estados Unidos, existem organizações que se propõem periodicamente a revisar os estudos de maior qualidade sobre a terapêutica do TEA, para tornar público esses resultados e auxiliar a sociedade a buscar abordagens cientificamente comprovadas e eficazes. Um desses projetos é o National Standard Project, do National Autism Center vinculado à Maryland University, com publicações periódicas (2009, 2015), indicando práticas com evidência para o TEA.¹⁴ Outra iniciativa é a do Frank Porter Graham Child Development Institute (FPG), da University of North Carolina (UNC), em Chapel Hill, fundamentada em revisão sistemática que descreveu 28 práticas baseadas em evidências no TEA:^{15,16}

1. Intervenção baseada em antecedente
2. Comunicação alternativa e aumentativa
3. Intervenção *momentum* comportamental
4. Intervenção cognitivo-comportamental
5. Reforçamento diferencial de alternativo, incompatível ou outros comportamentos
6. Instrução direta
7. Ensino por tentativas discretas

8. Exercício e movimento
9. Extinção
10. Avaliação funcional do comportamento
11. Treino de comunicação funcional
12. Modelação
13. Intervenção mediada por música
14. Intervenção naturalista
15. Intervenção implementada por pais
16. Instrução e intervenção implementada por pares
17. Dicas
18. Reforçamento
19. Interrupção e redirecionamento da resposta
20. Autogerenciamento
21. Integração sensorial
22. Narrativas sociais
23. Treino de habilidades sociais
24. Análise de tarefas
25. Instrução e intervenção assistida por tecnologia
26. Atraso de tempo
27. Videomodelação
28. Suportes visuais

Um ponto crucial diz respeito ao papel dos pais ou cuidadores responsáveis na jornada terapêutica do paciente. Dada a escassez de equipes terapêuticas adequadamente treinadas, capazes e em número suficiente para atender à crescente demanda, bem como a importância das intervenções nas quais os pais participam ativamente de todo o processo, o treinamento e a orientação parental tornaram-se fatores relevantes para a melhoria da qualidade de vida e do desfecho evolutivo dos pacientes.¹⁷

Terapia medicamentosa

Inicialmente, é importante salientar que não existe tratamento farmacológico específico para os sintomas centrais do TEA, de forma geral; no entanto, é frequente o uso de medicamentos para aliviar sintomas que podem indicar comorbidades, como agressividade, irritabilidade, transtorno do déficit de

atenção e hiperatividade (TDAH), distúrbios do sono, transtorno de ansiedade, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno opositor desafiante (TOD), especialmente quando tais sintomas são impeditivos para uma atuação adequada das intervenções não medicamentosas.

Para situações que envolvem agressividade e irritabilidade, há duas medicações antipsicóticas disponíveis, liberadas pela FDA: a risperidona, autorizada para crianças com mais de 5 anos de idade, e o aripiprazol, para aquelas com mais de 6 anos de vida — embora em várias situações estas possam ser necessárias em crianças mais novas. Outros antipsicóticos podem ser necessários em casos de refratariedade clínica, embora sob uso *off label*.

Além dos antipsicóticos, os psicoestimulantes podem ser usados no tratamento do TDAH, quando presente em associação com o TEA; todavia, a resposta pode não ser tão favorável quanto a dos pacientes com TDAH sem TEA, devido a menor tolerância a eventos adversos, insônia, irritabilidade e perda de apetite.¹⁸ A partir de 2024, passou a estar disponível no Brasil a atomoxetina, como uma alternativa aos psicoestimulantes para o tratamento do TDAH. Essa medicação pode ser particularmente útil para pacientes com TEA que não toleram os eventos adversos dos psicoestimulantes;¹⁹ no entanto, a necessidade de a cápsula ser engolida inteira é uma dificuldade para crianças menores.

Apesar de haver grande variedade de estudos sobre o canabidiol, é importante salientar que a maioria deles é de baixa qualidade, o que resulta na falta de evidências fundamentadas para a recomendação de seu uso.

Os indivíduos com TEA apresentam uma taxa desproporcionalmente elevada de distúrbios do sono em relação a seus pares com desenvolvimento normal, o que está relacionado às características comportamentais específicas do transtorno, bem como a diversos fatores neurobiológicos. A higiene do sono, o reforço positivo de comportamentos adequados, a restrição planejada de sono, a redução de estímulos e os despertares programados, além da terapia cognitivo-comportamental e da educação parental, são algumas das técnicas que podem ser utilizadas e devem ser avaliadas individualmente.²⁰

Ao considerar o tratamento farmacológico, deve-se ter um diagnóstico preciso do distúrbio do sono e o principal sintoma-alvo a ser alcançado com o uso de medicamentos, além de possíveis comorbidades que possam influenciar a decisão. A melatonina é uma opção viável e de maior evidência, sobretudo em distúrbios do ritmo circadiano, demonstrando redução da latência, aumento da duração e melhoria da eficiência do sono.²¹ Apesar de ser eficaz, ela não substitui a avaliação adequada da rotina e da higiene do sono, que são os principais fatores que contribuem para a insônia comportamental, um distúrbio bastante comum em crianças com TEA.⁴ A evidência para os demais

medicamentos é ainda mais escassa, e seu uso deve ser limitado a crianças que não respondem a modificações ambientais e à melatonina.

O canabidiol ainda é objeto de muita especulação e tem sido investigado em vários estudos, com resultados ora positivos, ora negativos ou inconclusivos, ainda sem a qualidade metodológica necessária para a aprovação das agências regulatórias e a indicação de prescrição.^{22,23} Possivelmente, novos estudos que estão por vir poderão indicar ou não a eficácia do canabidiol e de outros derivados da *Cannabis* para uso em pacientes com TEA. Indicar uso de canabidiol em indivíduos com TEA deve ser considerado, até o momento, experimental e sem garantia de eficácia, com base na relação do médico-paciente-família, preferencialmente depois de assinatura de termo de autorização e consentimento.

Devido aos riscos de eventos adversos, além de gastos desnecessários, a orientação às famílias com filhos com TEA deve incluir a abordagem sobre risco e benefício dos tratamentos alternativos. É importante salientar que as vacinas não causam nem desencadeiam o TEA, e que os pacientes com TEA devem tomar todas as vacinas disponíveis para a faixa etária.²⁴

Referências: 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 2. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, Vasa RA, Mahajan R, Bernal P, et al. Irritability and Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: A Practice Pathway for Pediatric Primary Care. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S136-48. 3. Elder JH, Kreider CM, Brasher SN, Ansell M. Clinical impact of early diagnosis of autism on the and prognosis and parent-child relationship. *Psychol Res Behav Manag*. 2017;10:283-92. 4. Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, Armstrong MJ, Batra A, Bridgemohan C, et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(9):392-404. 5. Frye RE, Vassall S, Kaur G, Lewis C, Karim M, Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med*. 2019;7(23):792. 6. Pierce K, Gazestani VH, Bacon E, Barnes CC, Cha D, Nalabolu S, et al. Evaluation of the Diagnostic Stability of the Early Autism Spectrum Disorder Phenotype in the General Population Starting at 12 Months. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):578-87. 7. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6 month-olds later diagnosed with autism. *Nature*. 2013;19:427-31. 8. Moore A, Wozniak M, Yousef A, Barnes CC, Cha D, Courchesne E, Pierce K. The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking. *Mol Autism*. 2018;9:19. 9. Jones W, Klaiman C, Richardson S, Aoki C, Smith C, Minjarez M, et al. Eye-Tracking-Based Measurement of Social Visual Engagement Compared With Expert Clinical Diagnosis of Autism. *JAMA*. 2023;330(9):854-65. 10. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;234(2):239-51. 11. Montenegro MA, Celeri EHRVB, Casella EB. Transtorno do Espectro Autista: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Thieme-Revinter; 2018. 12. Hollocks MJ, Meiser-Stedman R, Kent R, Lukito S, Briskman J, Stringer D, et al. The association of adverse life events and parental mental health with emotional and behavioral outcomes in young adults with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2021;14(8):1724-35. 13. Heffler KF, Sienko DM, Subedi K, McCann KA, Bennett DS. Association of Early-Life Social and Digital Media Experiences With Development of Autism Spectrum Disorder-Like Symptoms. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):690-6. 14. Robins D, Fein D, Barton M, Resegue RM. Questionário Modificado para a Triagem do Autismo em Crianças entre 16 e 30 meses, Revisado, com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-F/F)TM [Internet]. 2009. Disponível em: www.mchatscreen.com. Acessado em: 5 set. 2025. 15. National Autism Center (NAC). Findings and conclusions: National Standards Project, Phase 2 [Internet]. Randolph, Massachusetts: NAC; 2015. Disponível em: www.nationalautismcenter.org/national-standards-project/. Acessado em: 5 set. 2025. 16. Hume K, Steinbrenner JR, Odom SL, Morin KL, Nowell SW, Tomaszewski B, et al. Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism: Third Generation Review.

J Autism Dev Disord. 2021;51(11):4013-32. **17.** Liberalesso P, Lacerda L. Autismo: compreensão e práticas baseadas em evidências. 1.ª ed. Curitiba: Movimento Capricha na Inclusão; 2020. **18.** Akhiani A, Dehghani M, Gharraee B, Hakim Shoostari M. Parent training intervention for autism symptoms, functional emotional development, and parental stress in children with autism disorder: A randomized clinical trial. *Asian J Psychiatr.* 2021;62:102735. **19.** Kim SJ, Shonka S, French WP, Strickland J, Miller L, Stein MA. Dose-Response Effects of Long-Acting Liquid Methylphenidate in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Pilot Study. *J Autism Dev Disord.* 2017;47(8):2307-13. **20.** Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(10):1196-205. **21.** Bangarter A, Chatterjee M, Manyakov NV, Ness S, Lewin D, Skalkin A, et al. Relationship Between Sleep and Behavior in Autism Spectrum Disorder: Exploring the Impact of Sleep Variability. *Front Neurosci.* 2020;14:211. **22.** Nogueira HA, de Castro CT, da Silva DCG, Pereira M. Melatonin for sleep disorders in people with autism: Systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023;123:110695. **23.** Holdman R, Vigil D, Robinson K, Shah P, Contreras AE. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly Used Medications. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(4):451-63. **24.** Kirkland AE, Fadus MC, Gruber SA, Gray KM, Wilens TE, Squeglia LM. A scoping review of the use of cannabidiol in psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2022;308:114347.

6.

Polissonografia

Caroline Pereira Borginho

Leticia Azevedo Soster

O que é polissonografia?

A polissonografia é o registro simultâneo de variáveis fisiológicas do sono ao longo da noite do paciente, a fim de caracterizar as diferentes fases do sono e identificar distúrbios do sono presente.

Principais indicações na infância¹⁻⁴

- Suspeita de distúrbios respiratórios relacionados com o sono, como apneia obstrutiva do sono, apneia central do sono e hipoventilação alveolar relacionada ao sono.
- Avaliação pré-operatória de cirurgia de via aérea superior para apneia obstrutiva do sono.
- Suspeita de narcolepsia tipos 1 ou 2, ou hipersonia idiopática ou relacionada a outras condições médicas — quando em conjunto com teste de múltiplas latências do sono.
- Suspeita de distúrbio comportamental do sono REM (do inglês *rapid eye movement*) ou REM sem atonia.
- Avaliação de episódios paroxísticos noturnos que sejam (1) atípicos devido a idade, hora, duração ou comportamento motor associado, ou (2) frequentes (mais de duas a três noites por semana), ou (3) potencialmente prejudiciais para o paciente ou a família, particularmente quando eles podem estar associados a quadros respiratórios. É necessário realizar o exame de polissonografia com eletroencefalograma (EEG) expandido e videopolissonografia concomitante, em serviço especializado em neurofisiologia clínica.

Nos quadros de insônia, síndrome das pernas inquietas clássica, transtornos de ritmo circadiano do sono-vigília, parassonias típicas não complicadas, bruxismo durante o sono ou distúrbios comportamentais não existe a indicação de realizar polissonografia. No entanto, há alguns sinais de alarme aos quais é preciso ficar atento (quadro 1).

Quadro 1. Pontos de atenção para parassonias atípicas que podem requerer polissonografia

- Características clínicas atípicas: estereotipadas ou repetitivas.
- Início ou recorrência na adolescência/idade adulta.
- Frequentes (mais de 2 a 3 vezes por semana).
- Potencialmente prejudiciais (ou causaram lesões) ao paciente ou a outros.
- Perturbam os horários de sono e vigília.
- Queixas de sonolência diurna excessiva ou insônia.
- Sintomas sugestivos de apneia do sono ou movimentos periódicos dos membros.
- Comportamento frequente de encenação de sonhos durante a noite.
- Ocorrem logo depois de adormecer ou antes de acordar de manhã.

Adaptado de: Gozal D *et al.* Springer; 2021.⁵

Tipos de polissonografia

De acordo com a American Academy of Sleep Medicine (AASM), o exame de polissonografia pode ser dividido em quatro tipos:

Polissonografia tipo 1

É o exame mais completo, com registro de 14 a 16 canais, realizado no laboratório do sono, com a supervisão de um técnico. Inclui o registro de EEG com montagem de polissonografia, eletro-oculograma, eletromiograma de mento e de membros inferiores, eletrocardiograma, fluxo de ar, esforço respiratório torácico e abdominal, oximetria de pulso e, por vezes, vídeo e monitoramento de dióxido de carbono (figura 1).

A polissonografia tipo 1 é considerada o padrão-ouro para a avaliação de distúrbios do sono na infância.



Imagem de Lawton, 2006.⁶

Figura 1. Imagem ilustrativa de montagem de polissonografia em criança.

Na prática clínica do médico do sono, conta-se com três variações importantes da polissonografia tipo 1:

Teste de múltiplas latências do sono

É a avaliação objetiva da sonolência excessiva diurna, indicada para diagnóstico de narcolepsia tipos I e II, hipersonia idiopática e hipersonia secundária a condições médicas. O teste consiste em uma polissonografia noturna, seguida pelo registro de cinco oportunidades de cochilo durante o dia posterior. No exame, avaliam-se a média das latências para o início do sono durante os cochilos e a presença de sono na fase REM (sono REM precoce) durante os cochilos. O exame não foi validado para criança com menos de 8 anos de idade.⁷

Titulação de pressão aérea positiva

O paciente realiza o exame de polissonografia tipo 1 com o uso do aparelho de pressão aérea positiva (CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*) com a finalidade de encontrar a pressão aérea positiva mínima para eliminar os eventos respiratórios de apneia, as dessaturações e os despertares. Indicado para pacientes com diagnóstico prévio de distúrbio respiratório relacionado ao sono, particularmente de natureza obstrutiva, que ainda não alcançou a pressão aérea positiva ideal.

Split night

O exame de polissonografia do tipo *split night* (“noite dividida” ou “bipartida”) consiste na divisão do exame em duas metades. A primeira metade corresponde ao exame basal habitual, no qual será realizado o diagnóstico, e a segunda metade, à titulação da pressão aérea positiva. Ele é indicado para pacientes com alto grau de suspeição para apneia obstrutiva do sono (ou seja, que irão realmente precisar do tratamento com pressão aérea positiva); no entanto, existe grande chance de insucesso, particularmente na infância, devido à dificuldade de adaptação ao aparelho no primeiro momento.

Polissonografia tipo 2

A polissonografia tipo 2 é realizada com um dispositivo portátil, com os mesmos sensores presentes na polissonografia tipo 1, porém sem a supervisão de um técnico do sono, sem a monitorização por vídeo e sem a monitorização de dióxido de carbono exalado. Pode ser realizada no ambiente domiciliar do paciente.

Polissonografia tipo 3

A polissonografia tipo 3 — ou “teste de apneia domiciliar”, ou então “exame de monitorização” — geralmente é realizada fora do laboratório, sem a presença do técnico do sono. A maioria desses exames é composta de avaliação de eletrocardiograma, fluxo de ar, esforço respiratório torácico ou abdominal e oximetria de pulso. Esse exame é utilizado na prática clínica para a avaliação de pacientes com alta probabilidade de apneia obstrutiva do sono. Seus índices se baseiam em números de eventos que ocorrem à noite, e não exatamente durante o sono, uma vez que o sono não é monitorado, pois não há variáveis relativas a sono. Embora seja utilizada em ambiente de pesquisa e como seguimento em casos selecionados, ainda não há evidências para seu uso na prática clínica para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono em crianças.

Polissonografia tipo 4

A polissonografia tipo 4 é um exame com o registro de apenas dois canais: oximetria de pulso e frequência cardíaca. Por meio de um aparelho portátil, acoplado ao dedo do paciente, avalia-se o índice de dessaturação de oxigênio (IDO) durante a noite. É um exame de triagem para a suspeita de apneia obstrutiva do sono ou seguimento de pacientes em uso de dispositivos de pressão aérea positiva domiciliar.

Embora haja diferentes tipos de polissonografia, atualmente a AASM⁸ não recomenda a realização do exame fora do laboratório do sono, sem a supervisão de um técnico especializado, para a suspeita de apneia obstrutiva do sono em crianças.

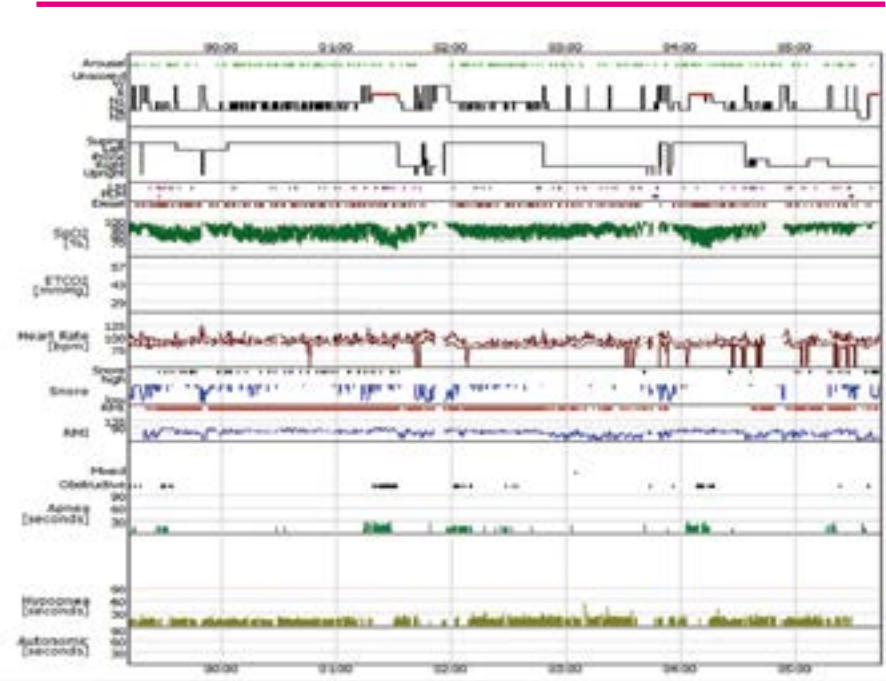
Não existe contraindicação absoluta para a realização da polissonografia; no entanto, o exame não é recomendado a pacientes com afecções agudas respiratórias ou metabólicas ou descompensação clínica de alguma doença de base, podendo comprometer o resultado do exame.

Como interpretar o exame de polissonografia

Ao final de uma noite de sono, o exame de polissonografia é capaz de trazer diversas inferências baseadas no registro simultâneo de variáveis fisiológicas do sono.

O hipnograma (figura 2) é o registro gráfico resumido de toda a noite de exame do paciente. Ele consiste em um resumo visual da distribuição de todas as fases do sono, associado ao resumo do registro dos eventos respiratórios (apneias e hipopneias), de movimentos de pernas, da curva de

saturação, dos eventos de microdespertares, da posição corporal e da curva de frequência cardíaca durante toda a noite. Pode-se avaliar, de forma rápida, a distribuição dos ciclos do sono e a relação dos eventos com as respectivas fases, a saturação e a posição corporal.



Acervo do Laboratório de Polissonografia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Figura 2. Hipnograma de uma criança de 13 anos de idade com nefropatia crônica depois de transplante renal. A primeira linha gráfica evidencia microdespertares; a segunda, as fases de sono; a terceira, a posição; e, em sequência, movimentos de pernas e dessaturação, frequência cardíaca, ronco, apneias e hipopneias.

O laudo segue com um texto inicial descrevendo os horários de início e final do exame (contabilizando o tempo total de registro), a eficiência do sono (tempo de sono dividido pelo tempo de registro), o tempo para latência do sono não REM e do sono REM, a distribuição em tempo e a porcentagem de todas as fases do sono, além do tempo total acordado depois do início do sono. Então, continua com a descrição dos eventos respiratórios registrados durante o exame. Realiza a contagem total de apneias obstrutivas, apneias centrais e hipopneias (podendo ser divididas em central e obstrutiva). Informa também a saturação basal, média e mínima, além de definir o tempo total em que o paciente fica com saturação menor que 90%. O índice de apneia e hipopneia é o somatório dos eventos obstrutivos (apneias e hipopneias obstrutivas) e dos centrais dividido pelo tempo total de sono. O índice de eventos obstrutivos leva em consideração apenas os eventos obstrutivos: hipopneias e apneias obstrutivas. Na interpretação do exame na infância, é importante observar o tipo (se central ou obstrutivo) e sua duração. Ainda no componente ventilatório, caracteriza-se hipoventilação na infância quando mais de 25% do tempo total de sono apresenta pressão parcial de dióxido de carbono acima de 50 mmHg.

A frequência cardíaca é extremamente dependente da idade, não havendo valores normativos nas crianças. Importante observar que, no sono, deve-se obter redução de 10% a 20% de frequência cardíaca em relação à vigília.

Outros parâmetros descritos são o índice de microdespertares durante a noite (número total de microdespertares dividido pelo tempo total de sono), a presença de movimentos periódicos de membros inferiores, descrevendo o índice total de movimentos periódicos.

A tabela 1 demonstra os principais parâmetros e seus valores de normalidade.

Deve-se salientar que a polissonografia é um exame funcional que considera o que está ocorrendo naquele momento. Está, portanto, sujeita a variações relacionadas ao estado de saúde do momento, do humor, do comportamento, entre outros. Assim, esses valores normativos não devem ser interpretados de forma isolada, sendo necessário avaliar, além da suspeita clínica, as condições do exame (incluindo ambiente, temperatura), o dia que o precedeu, o grau de cooperação, a idade da criança e suas comorbidades.

Tabela 1. Parâmetros polissonográficos na infância

Parâmetro de arquitetura do sono	Valores
Eficiência do sono	≥ 90%
Latência do sono não REM	Até 30 minutos
Latência do sono REM	70 a 120 minutos*
Tempo de vigília depois do início do sono	Até 30 minutos
Índice de microdespertares	Até 10/hora
Movimento periódico de membros	Até 10/hora
Estágios do sono	Varia de acordo com a idade da criança. Depois dos 8 anos, o padrão é: N1 5 ± 3% N2 42 ± 8% N3 26 ± 8% REM 20 ± 5%
Índice de apneia e hipopneia**	Normal < 1/hora Leve ≥ 1 e < 5/hora Moderado ≥ 5 e < 10/hora Grave ≥ 10/hora
Índice de apneia central	Normal < 5/hora
Índice de desaturação mínima	Normal > 92% Leve = 92%-85% Moderada = 85%-75% Grave < 75%
Hipoventilação	Mais de 25% do tempo total de sono com dióxido de carbono acima de 50 mmHg

* Valores verdadeiros depois de 8 anos de idade. Menores possuem latências variadas, uma vez que o sono é polifásico.

**Considerado o somatório dos eventos (centrais e obstrutivos). Esses valores isoladamente não diagnosticam apneia obstrutiva do sono.

Adaptada de: Sateia MJ. Chest; 2014.⁹

Referências: 1. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. Sleep. 2012;35(11):1467-73. 2. Aurora RN, Zak RS, Karipoot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep. 2011;34(3):379-88. 3. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. Sleep. 2011;34(3):389-98AW. 4. Kotagal S, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al. Non-respiratory indications for polysomnography and related procedures in children: an evidence-based review. Sleep. 2012;35(11):1451-66. 5. Gozal D, Kheirandish-Gozal L (Eds.). Pediatric Sleep Medicine: Mechanisms and Comprehensive Guide to Clinical Evaluation and Management. Cham: Springer; 2021. 6. Lawton R. Pediatric patient prepared for a polysomnogram by a respiratory therapist, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri, 2006 [Internet]. 27 Feb 2006 [citado em 2025 Ago 31]. Imagem. Wikimedia Commons. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pediatric_polysomnogram.jpg. Acessado em: 15 set. 2025. 7. Pizza F, Barateau L, Jaussent I, Vandi S, Antelmi E, Mignot E, et al.; MonBo Study Group. Validation of Multiple Sleep Latency Test for the diagnosis of pediatric narcolepsy type 1. Neurology. 2019;93(11):e1034-44. 8. Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, Friedman N, Galion A, Garetz S, et al. American academy of sleep medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. J Clin Sleep Med. 2017;13(10):1199-203. 9. Sateia MJ. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications. Chest. 2014 Nov;146(5):1387-1394.

Introdução

A neurogenética, que pode ser definida de forma bastante simples como a área do conhecimento que estuda as doenças neurológicas de base genética, adquiriu uma grande relevância nos últimos anos graças à revolução da genômica, que saiu dos laboratórios de pesquisa para a beira do leito. Ela deixou de ser uma área periférica do conhecimento para assumir um protagonismo cada vez maior. Entre os 6.700 fenótipos listados no Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), cerca de 40% (ou aproximadamente 3 mil) estão associados a manifestações neurológicas que, por sua vez, são as características clínicas mais comuns nas doenças raras.¹

Esse cenário torna mais importante para o neurologista infantil o conhecimento tanto de noções de genética básica quanto de genética aplicada.

A prática da neurogenética pediátrica exige conhecer o diagnóstico sintômico e topográfico, ter o domínio na interpretação dos exames complementares e uma visão integrada das diferentes categorias de doenças genéticas, dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e das opções de testes genéticos com melhor custo-benefício.

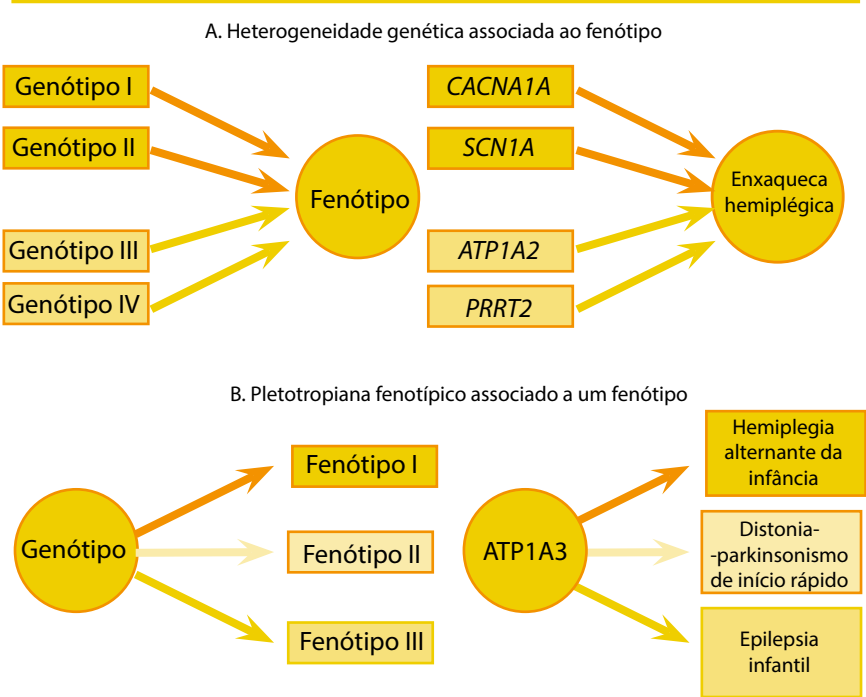
A genética moderna reconhece quatro grandes categorias de doenças relevantes para a neurologia infantil:

- Cromossomopatias ou anomalias cromossômicas.
- Doenças monogênicas, decorrentes de variantes patogênicas em um único gene.
- Doenças poligênicas/multifatoriais, nas quais há contribuição de múltiplos genes, além da interação do ambiente.
- Condições epigenéticas, como alterações na regulação da expressão gênica sem mudança na sequência de DNA.²

Além disso, a escolha de testes deve ser guiada pelo mecanismo patogênico suspeitado, pela apresentação clínica e pela herança prevista, com o objetivo de alcançar diagnóstico molecular preciso com os menores risco, custo e tempo. As diretrizes atuais destacam que o uso apropriado de testes genéticos no contexto neurológico pediátrico aumenta a taxa de diagnóstico e pode orientar manejo, prognóstico e aconselhamento familiar.³

Com o enorme avanço da genética molecular, sobretudo nas últimas duas décadas, ficou claro que variantes em determinados genes podem causar fe-

nótipos clínicos diferentes, o que se chama de “pleiotropismo”. Assim, fenótipos clínicos bem estabelecidos na genética médica — como as síndromes de Noonan, Coffin-Siris e Ehlers-Danlos —, as distrofias musculares do tipo cinturas, as paraplegias espásticas hereditárias e as hipoplasias pontocerebrales podem ter dezenas de genes associados, que é o que se chama de heterogeneidade genética (figura 1). O reconhecimento tanto da possibilidade de pleiotropismo gênico quanto de heterogeneidade genética tornou premente a necessidade de testes genéticos que conseguissem analisar simultaneamente a maior quantidade possível de genes que poderiam explicar doenças investigadas. E isso se tornou possível com o advento do sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês *next-generation sequencing*).



Adaptada de: Silveira-Moriyama L *et al.* Continuum; 2018.⁴

Figura 1. Correlações genótipo-fenótipo. A. Heterogeneidade genética, quando um mesmo fenótipo ou similar é causado por variantes patogênicas em diferentes genes. B. Pleiotropismo fenotípico, quando variantes patogênicas em um único gene podem causar diferentes fenótipos.

Ao mesmo tempo em que ocorreu a incorporação na prática clínica de uma tecnologia inovadora, como o NGS, passou a ser necessário educar seus usuários a respeito de suas indicações, suas limitações e as dificuldades na interpretação desses exames. E a neurologia infantil foi fortemente impactada por essa necessidade. Além de saber como solicitar, é fundamental a aquisição de familiaridade com as terminologias genéticas, para não incorrer em erros na interpretação de um exame e saber como prosseguir com a investigação em um caso que permanece inconclusivo. Tão perigoso como o “analfabetismo genômico” é o “triunfalismo genômico”, ou seja, a expectativa de que todas as respostas estarão em um teste genético. Outro grande desafio trazido pelo NGS foi a possibilidade de não se encontrarem variantes que expliquem o quadro clínico mesmo quando o índice de suspeição de etiologia genética é alto ou quando se encontram variantes de significado incerto (VUS, do inglês *variant of uncertain significance*), que apenas apontam possibilidades, mas não representam o fim da jornada diagnóstica.³

Um componente essencial envolvido em todos os testes genéticos é o aconselhamento genético. Os benefícios, limitações e potenciais achados inesperados dos testes genéticos devem ser discutidos com os pacientes ou seus responsáveis, assim como se deve obter o consentimento informado por escrito para os testes solicitados. As limitações de um teste mais direcionado devem ser esclarecidas, incluindo o fato de que eles podem não detectar vários diagnósticos diferenciais, enquanto estratégias mais abrangentes, tais como a *chromosomal microarray analysis* (CMA) e o sequenciamento completo do exoma (SCE), aumentam a probabilidade de resultados inesperados, ainda controversos ou muito preliminares. Os resultados dos testes genéticos podem impactar diretamente nas estratégias de tratamento médico e, fornecer informações específicas sobre risco de recorrência e aconselhamento reprodutivo, além de permitir o acesso a serviços especializados, material educacional e grupos de apoio. Achados incidentais, ou secundários, podem ter um impacto no planejamento familiar, na triagem médica e no tratamento médico.⁴

O diagnóstico genético foi impulsionado por avanços tecnológicos que possuem uma interface estreita entre pesquisa, clínica e indústria. A publicação do genoma humano, em 2001, deu início à era moderna da genética médica, adicionando a triagem genômica completa à caixa de ferramentas para o diagnóstico de doenças raras, com crescente resolução e qualidade.⁵

Em 15 anos, métodos como CMA, SCE e sequenciamento completo do genoma (SCG) de leitura curta foram implementados, permitindo mais diagnósticos de doenças raras.⁶⁻⁸

Mesmo com as melhores análises disponíveis, muitos indivíduos permanecem sem diagnóstico. Dependendo dos critérios de inclusão, o SCG demonstrou rendimentos diagnósticos que variam de 20% a mais de 50%, deixando uma proporção substancial de indivíduos com doenças raras sem respostas definitivas. Embora alguns casos possam ser explicados por outros fatores, como doenças autoimunes, degenerativas e infecciosas, certamente permanecem aqueles não resolvidos, cujas bases genéticas estão além do alcance das metodologias e abordagens atuais. O menor rendimento diagnóstico em algumas situações destaca as limitações das tecnologias de leitura curta, como variantes estruturais balanceadas e complexas que frequentemente não são detectadas pelo NGS. Estudos recentes demonstraram que o SCG de leitura longa, que não está disponível comercialmente, pode detectar de forma confiável variantes clinicamente relevantes que são difíceis de identificar usando outras técnicas, além de aumentar o rendimento diagnóstico em 5% a 20%.^{9,10}

Dessa forma, muitos avanços tecnológicos que podem substituir as técnicas atualmente disponíveis estão por vir nos próximos anos.

Tipos de doenças genéticas relevantes à neurologia pediátrica

Anomalias cromossômicas numéricas ou estruturais

Estas englobam aneuploidias, deleções, duplicações, translocações e rearranjos estruturais que afetam a quantidade ou a organização cromossômica do material genético. Tais alterações podem produzir neurodesenvolvimento anormal, deficiência intelectual, epilepsia, anomalias congênitas múltiplas, incluindo o sistema nervoso central.

O cariótipo com banda G é o exame inicial nesse grupo de doenças. Apesar de seu alcance limitado, permite o diagnóstico de aneuploidias — como as trissomias dos cromossomos 13, 18 e 21 — e de alterações numéricas dos cromossomos sexuais, incluindo as síndromes de Turner (45,X) e Klinefelter (47,XXY). Além disso, pode identificar alterações estruturais, como deleções ou duplicações maiores que 5 Mb, dependendo da região cromossômica envolvida, e rearranjos, como translocações balanceadas ou desbalanceadas.

A CMA (em sua primeira geração denominada “hibridização genômica comparativa” ou “CGH-array”, amplamente substituída pelos chamados *arrays* de polimorfismos de nucleotídeo único, ou *single nucleotide polymorphism* [SNP] *array*) detecta deleções ou duplicações de menos de 100 kilobases, na dependência da densidade dos SNP e características da região investigada. Esse grupo de alterações, coletivamente denominadas “variações do número de cópias” (CNV, do inglês *copy number variation*), é um importante mecanismo associado à variabilidade de nosso genoma e está associado à ocorrência de diversas síndromes e doenças genéticas. As CNV podem também ser reconhecidas pelo sequenciamento de nova geração — seja na *sister chromatid exchange* (SCE), seja, de forma ainda mais precisa, no SCG, graças ao emprego de algoritmos computacionais dedicados e atualmente de uso corrente pela quase totalidade dos laboratórios.

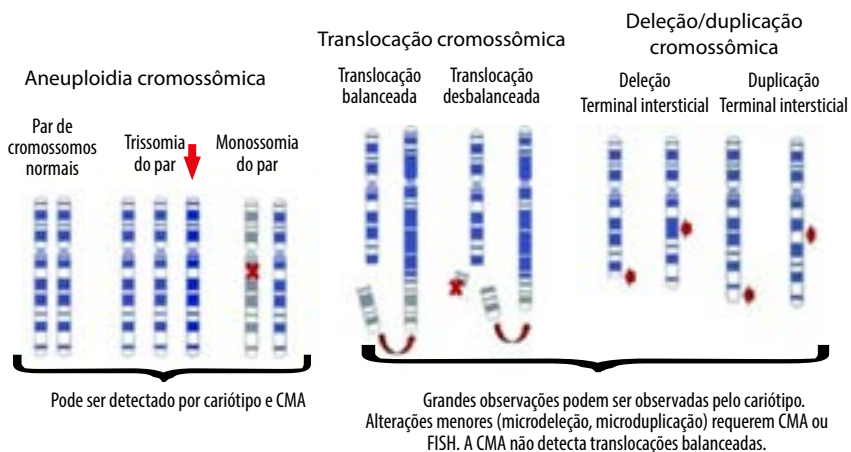
Algumas técnicas de averiguação de rearranjos estruturais permanecem em uso e têm indicações específicas, entre elas:

- **Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)**, que tem por objetivo identificar alterações numéricas envolvendo um número específico de éxons. É indicada no diagnóstico de condições como a atrofia muscular espinal — por CNV envolvendo os genes SMN1 e SMN2 — e nas distrofinopatias. Além disso, pode ser empregada para confirmar achados obtidos por CMA ou NGS..
- **Fluorescent in situ hybridization (FISH)**, que permanece útil na identificação de rearranjos cromossômicos balanceados.

Em diretrizes de prática clínica, a CMA era considerada, pelo American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), teste de primeira linha na avaliação de atraso global e transtornos do neurodesenvolvimento com suspeita de etiologia cromossômica.^{3,6}

No entanto, no último consenso do ACMG, definiu-se que, tanto para anomalias congênitas quanto para transtornos do desenvolvimento intelectual (TDI), o SCE e o SCG devem ser a primeira opção na investigação, pela sua maior abrangência e pela redução do tempo requerido para diagnóstico definitivo (figura 2).¹¹⁻¹⁴

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar incorporou o SCE entre os exames de cobertura obrigatória pelos planos de saúde, para a investigação de TDI associado a pelo menos três distormorfismos, desde que já tenham sido realizados cariótipo, CMA e pesquisa do cromossomo X-frágil.¹⁵



Adaptada de: Silveira-Moriyama L *et al.* Continuum; 2018.⁴

Figura 2. Anomalias cromossômicas. A deleção ou duplicação de um cromossomo inteiro é chamada de “aneuploidia” e apresenta perda ou acréscimo de um cromossomo inteiro. Quando parte de um cromossomo é transferida para outro cromossomo, diz-se que houve translocação, que pode ser balanceada (sem perda ou acréscimo de material genético) ou desbalanceada (com perda ou acréscimo de material genético). A deleção ou duplicação de uma parte de um cromossomo pode ocorrer em regiões terminais (nas extremidades) ou intersticiais (no meio do cromossomo). O cariótipo permite identificar grandes alterações cromossômicas, como aneuploidias e translocações. A FISH permite identificar alterações cromossômicas específicas. O CMA permite identificar alterações cromossômicas menores, como deleções ou duplicações intersticiais.

Doenças monogênicas

As doenças monogênicas são provocadas por variantes patogênicas em um único gene e podem ter herança autossômica dominante ou recessiva, ligada ao X ou mitocondrial. As variantes genéticas que envolvem regiões codificantes podem ser sinônimas (por exemplo, não alterar o aminoácido codificado), levar a uma troca simples de aminoácido (*missense*), ocasionar a troca de um aminoácido por um códon de parada da tradução proteica (*nonsense*), promover a inserção ou a deleção de um ou mais aminoácidos, mantendo a matriz de leitura (*in frame*) e ocasionar a inserção ou a deleção de um número que não seja múltiplo de três de nucleotídeos, levando a uma mudança da matriz de leitura (*frame shift*). O termo *indel* é utilizado para se referir a variantes mais

complexas, em que há, ao mesmo tempo, ganhos e perdas de nucleotídeos, com repercussão sobre a informação contida no RNA mensageiro. Finalmente, variantes situadas na região codificante, nos íntrons proximais e, ocasionalmente, em regiões intrônicas profundas, podem alterar o processamento (*splicing*) do RNA mensageiro (RNAm), levando à formação de RNAm anômalo. E há ainda alterações mais extensas, denominadas “CNV”, que podem levar a ganhos ou perdas de um ou múltiplos éxons, de um ou mais genes.³

De acordo com as características das variantes, que levam em conta múltiplos aspectos, tais como tipo, seus preditores computacionais de patogenicidade, sua frequência entre controles populacionais e o que se conhece sobre a função do gene, as variantes podem ser classificadas em benignas, provavelmente benignas, VUS, provavelmente patogênicas e patogênicas. Em um resultado de exame, as variantes benignas e provavelmente benignas não são reportadas. As variantes de significado incerto que possam, isoladamente ou acompanhadas de outra variante, justificar a ocorrência dos sintomas são habitualmente descritas. Isso também ocorre com as variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas que estão em heterozigose em doenças autossômicas dominantes, ou em hemizigose ou heterozigose, para doenças ligadas ao X. Finalmente, para doenças autossômicas recessivas, a identificação de uma única variante patogênica ou provavelmente patogênica não permite a confirmação do diagnóstico, e sua notificação pelo laboratório vai depender da finalidade do exame, assim como dos dados clínicos reportados.

É importante lembrar que, para muitas doenças autossômicas dominantes, especialmente as que trazem sintomas no início da vida, comprometendo a capacidade adaptativa e reprodutiva, a variante genética patogênica identificada no filho com frequência não está presente em seus genitores. É o que se denomina evento mutacional “de novo”, que é o mecanismo responsável por muitas doenças com essas características, como várias formas de TDI, encefalopatia epiléptica e síndromes malformativas complexas. Embora essas doenças sejam geneticamente determinadas, o risco de recorrência é considerado baixo, quando decorrem de uma mutação “de novo”.

Do ponto de vista clínico, uma variante classificada como patogênica tem o mesmo valor que uma provavelmente patogênica, e essa diferença se refere mais à frequência com que a variante já foi identificada em pacientes e se foi realizado estudo funcional que comprova a patogenicidade da variante. No entanto, para uma VUS normalmente é necessário prosseguir a investigação para determinar sua relevância. Nesse contexto, a realização da genotipagem parental pode ser essencial para reclassificar a patogenicidade dessa VUS.³

Pode ser difícil prever o efeito de uma variante do tipo *missense*, pois essa troca pode levar a um ganho (GOF, do inglês *gain of function*) ou a uma perda de função (LOF, do inglês *loss of function*), com consequências muitas vezes antagônicas. Para definir se há GOF ou LOF, são necessários estudos funcionais, e os programas computacionais não têm a capacidade, até o presente, de realizar essa predição.

Em qualquer indivíduo saudável, o genoma humano contém milhares de regiões repetidas, compostas por unidades de três, quatro ou mais repetições de nucleotídeos, chamadas de “repetições curtas em tandem”. Algumas dessas regiões estão em éxons, outras em íntrons, regiões 5’ e 3’ não traduzidas e sequências intergênicas. Quando a célula se divide, o número dessas repetições pode se expandir ou contrair, e sua expansão é o mecanismo responsável por muitas doenças genéticas, tais como a síndrome do X frágil, as ataxias espinocerebelares dominantes, a distrofia miotônica de Steinert e a doença de Huntington. As expansões de repetições nucleotídicas, por razões técnicas, não são identificadas de forma confiável no SCE. Idealmente, elas necessitam ser investigadas por técnica específica, tal como o *repeat primed polymerase chain reaction* (PCR). Nesses casos, o valor do SCG de leitura longa reside em sua caracterização mais completa das variantes de expansões de trinucleotídeos. Além disso, a alta precisão do SCG de leitura longa permite uma avaliação mais abrangente de variantes de novo. Trabalhos recentes demonstraram que o SCG de leitura longa detecta mais que o dobro de variantes de novo por geração do que o SCG, em grande parte devido à sua capacidade de capturar todos os tipos de variantes. Essa análise mais completa reforça a evidência de que uma variante específica é a causa mais provável da doença.¹⁶

A investigação de doenças envolvendo o DNA mitocondrial pode ser feita pelo SCE, sendo atualmente sua análise parte integrante desse exame. É possível definir se a variante está em homoplasmia ou heteroplasmia e qual a porcentagem de heteroplasmia.

Doenças poligênicas e fatores de risco multifatorial

Doenças com influência poligênica envolvem inúmeras variantes genéticas em diferentes loci, de efeito pequeno, frequentemente interagindo com fatores ambientais. São o principal mecanismo genético em alguns transtornos do neurodesenvolvimento, tais como o transtorno do espectro autista, déficit de atenção e hiperatividade, síndrome de Tourette, transtornos de desenvolvimento da linguagem e da fala, assim como a maior parte dos transtornos

psiquiátricos. A contribuição de variantes de risco poligênico pode ser significativa, especialmente quando combinada com fatores não genéticos, e tem como protótipo o maior risco de recorrência de autismo depois de um primeiro diagnóstico de transtorno do espectro autista (TEA) em uma família. Entre gêmeos monozigóticos, a concordância com relação a distúrbios do neurodesenvolvimento é bastante elevada, mas isso não significa que há uma elevada taxa diagnóstica de doenças monogênicas. A avaliação por perfis de risco poligênico (PRS, do inglês *polygenic risk score*) está em evolução na prática clínica, mais avançada em condições como estratificação de risco para câncer. No entanto, seu uso na prática clínica para doenças neurológicas permanece restrito a pesquisas e não tem como ser aplicado em casos individuais.

Em termos de prática clínica, a abordagem mais sólida continua a ser o uso de testes de sequenciamento para etiologias monogênicas quando há suspeita clara.²

Alterações epigenéticas

Alterações epigenéticas envolvem regulação da expressão gênica sem alterações diretas na sequência de DNA, mas aumentando ou diminuindo a expressão gênica. A regulação epigenética da expressão gênica é mediada por modificações químicas no DNA e nas proteínas histonas. Essas modificações incluem metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação, que influenciam a estrutura da cromatina e, consequentemente, a acessibilidade do DNA para a maquinaria transcricional. A metilação do DNA, por exemplo, envolve a adição de um grupo metil à citosina, geralmente no contexto de dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina (CpG), e está associada ao silenciamento gênico. As histonas, proteínas que compõem o nucleossomo, podem ser modificadas por acetilação, fosforilação, metilação e ubiquitinação. A acetilação das histonas, realizada por enzimas chamadas “histona acetiltransferase” (HAT), adiciona grupos acetil às lisinas nas caudas das histonas, neutralizando suas cargas positivas e resultando em uma cromatina mais relaxada e transcionalmente ativa. Por outro lado, a desacetilação das histonas, mediada por histona desacetilases (HDACs), remove esses grupos acetil, promovendo uma cromatina mais condensada e repressão transcricional. Essas modificações epigenéticas são dinâmicas e podem ser influenciadas por fatores ambientais, como dieta, estresse e exposição a toxinas, permitindo que as células respondam a estímulos externos sem alterar sua sequência genética. Além disso, alterações na atividade

dessas enzimas estão associadas a diversas doenças, incluindo câncer, doenças neurológicas e distúrbios metabólicos, ressaltando a importância da regulação epigenética na manutenção da saúde e na patogênese de doenças.²

Entre as alterações epigenéticas relevantes para a neurologia pediátrica, destacam-se defeitos de marcação do DNA (*imprinting*), que levam à expressão diferencial do alelo paterno ou materno. Esse é o mecanismo que está associado a condições como as síndromes de Prader-Willi e Angelman (PWS/AS). O diagnóstico dessas condições pode exigir um teste específico, tal como o MLPA sensível à metilação para síndrome de PWS/AS.¹⁷

Mosaicismo

Consiste na presença de populações celulares distintas com genótipo diferente dentro do mesmo indivíduo, o que pode alterar a sensibilidade de testes e o fenótipo clínico. O mosaicismo somático ocorre quando uma variante genética surge depois da fertilização, durante as divisões celulares subsequentes, resultando em um organismo composto por células com diferentes constituições genéticas. Esse fenômeno pode afetar qualquer tipo celular, incluindo células de pele, sangue e órgãos internos. A manifestação clínica do mosaicismo somático depende da natureza da variante, do momento em que ocorre e da proporção de células afetadas em tecidos específicos. Exemplos de doenças associadas ao mosaicismo somático incluem a síndrome de Down em mosaico, na qual algumas células possuem três cópias do cromossomo 21, enquanto outras possuem duas, resultando em sintomas geralmente mais leves do que na forma clássica da síndrome. Outros exemplos de neurofacomatoses incluem: a síndrome de Sturge-Weber, causada por variantes em mosaico no gene *GNAQ*; a hipomelanose de Ito; e, em parte dos casos, a neurofibromatose tipo 1, causada por variantes no gene *NF1*. Outros exemplos incluem a síndrome de Pallister-Killian, decorrente de tetrassomia ou hexassomia do 12p, cujo diagnóstico, em alguns casos, é realizado por cariótipo de fibroblastos; e a síndrome de Proteus, resultante de variantes em *AKT1* em mosaico. O diagnóstico do mosaicismo somático é desafiador e requer técnicas sensíveis para detectar variações genéticas em populações celulares pequenas. Métodos como análise de microarray cromossômico, FISH, NGS e PCR são utilizados para identificar essas variações. Em alguns casos, pode ser necessário analisar diferentes tecidos ou áreas específicas do corpo para confirmar a presença do mosaicismo.¹⁸

Testes genéticos

Testes básicos/primários para nível cromossômico

- **Cariótipo com banda G** — Útil para alterações cromossômicas numéricas ou estruturais grandes, já que tem sensibilidade de detecção maior que 5Mb. Além de aneuploidias, deleções e duplicações, é capaz de detectar tanto translocações não balanceadas quanto balanceadas. Tem como pontos positivos o baixo preço e o tempo para resultado, e ainda tem boa utilidade para casos com alterações fenotípicas muito específicas, como em aneuploidias nas síndromes de Down, Edwards e Patau, ou estruturais também clinicamente reconhecíveis, como em Wolf-Hirschhorn e Pallister-Killian, quando o método pode em partes dos casos identificar a etiologia. Também é útil em recém-nascidos com múltiplas anomalias congênitas graves.²
- **CMA** — Capaz de detectar pequenas deleções e duplicações (<5Mb). Dentre as técnicas de CMA, o *single nucleotide polymorphism* (SNP) *array* é a mais avançada, uma técnica de microarranjo de DNA que permite a detecção de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em todo o genoma. Esses polimorfismos são as variações mais frequentes no DNA humano, com cerca de 335 milhões identificados, sendo 15 milhões presentes em frequências de 1% ou mais em diferentes populações. A técnica utiliza sondas específicas para cada SNP, permitindo a análise simultânea de múltiplos polimorfismos. Útil para a investigação de transtorno do neurodesenvolvimento como TEA, já que uma parte considerável de casos de TEA de base genética reconhecível advém de CNV; detecta deleções/duplicações de CNV com resolução muito superior à do cariótipo tradicional; já foi recomendado como teste de primeira linha em muitas diretrizes internacionais de prática clínica para cromossomopatias.^{3,6} Ainda é útil em variantes estruturais também clinicamente reconhecíveis, como em Wolf-Hirschhorn, Pallister-Killian, DiGeorge, Phelan-McDermid, Williams e Deleção 1p36, quando o método pode, em partes dos casos, identificar a etiologia. Também é útil em recém-nascidos com múltiplas anomalias congênitas graves^{2,14} e permite identificar regiões cromossômicas que estão em homozigose, o que pode sugerir a possibilidade de consanguinidade parental ou dissomia uniparental.
- **FISH** — É uma técnica citogenética que utiliza sondas de DNA marcadas com fluorescência para identificar sequências específicas no

genoma. Atualmente, sua principal utilidade é identificar rearranjos cromossômicos balanceados em genitores de indivíduos com rearranjos desbalanceados.^{2,14}

- **MLPA** — É uma técnica de biologia molecular que permite a detecção de CNV em genes específicos, detectando deleções ou duplicações de éxons. É particularmente útil para identificar deleções e duplicações em genes individuais ou em regiões associadas a síndromes conhecidas. Além disso, pode detectar alterações de *imprinting*, sendo uma ferramenta valiosa no diagnóstico de doenças genéticas causadas por CNV — por exemplo, é a técnica mais usada para diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME) já que é capaz de detectar deleções de éxons em *SMN1* e número de cópias de *SMN2*.^{2,14}
- **MS-MLPA** — É uma ferramenta diagnóstica altamente eficaz para a síndrome de Angelman e a de Prader-Willi. Para a de Angelman, esse método permite a detecção de deleções no cromossomo 15q11.2-q13, responsáveis por aproximadamente 70% dos casos. Além disso, o MS-MLPA identifica defeitos no centro de impressão genômica, responsáveis por cerca de 10% das ocorrências, e casos de disomia uniparental paterna (UPD15), que correspondem a aproximadamente 5% dos eventos. Para a síndrome de Prader-Willi, é uma ferramenta diagnóstica altamente eficaz, pois permite a detecção de deleções na região 15q11.2-q13 do cromossomo 15, responsáveis por aproximadamente 70% dos eventos. Além disso, o MS-MLPA identifica defeitos no centro de impressão genômica, responsáveis por cerca de 25% dos casos e ocorrências de disomia uniparental materna (UPD15), que correspondem a aproximadamente 5% dos casos.^{19,20}

Testes genéticos para doenças monogênicas

- **Sequenciamento Sanger** — Desenvolvido por Frederick Sanger na década de 1970, revolucionou a biologia molecular ao permitir a determinação precisa da sequência de nucleotídeos em fragmentos de DNA. Baseado na terminação seletiva da síntese de DNA por didesoxinucleotídeos, esse método possibilita a leitura de sequências de até aproximadamente 900 pares de bases, sendo amplamente utilizado para sequenciar genes individuais ou regiões específicas do genoma.² Entre suas vantagens, destacam-se a alta precisão e a capacidade de gerar dados de alta qualidade para sequências relativamente curtas, o que o torna ideal para aplicações como validação de variantes genéticas e análise de variantes específicas. No entanto, suas limitações

incluem o alto custo e a baixa eficiência em projetos de larga escala, como o sequenciamento de genomas inteiros, devido à necessidade de amplificação e purificação de cada fragmento individualmente. Com o advento do NGS, que permite a leitura simultânea de milhões de fragmentos de DNA, o sequenciamento de Sanger tem sido progressivamente substituído em muitas aplicações, especialmente em estudos que exigem análise abrangente e rápida de grandes volumes de dados. Contudo, o método de Sanger continua sendo uma ferramenta valiosa em contextos específicos, como a validação de variantes identificadas por NGS ou em situações que demandam alta precisão em sequências curtas.^{3,6-8}

- **Painéis de genes** — Realizados, de forma geral, por NGS em que se testam centenas e até milhares de genes direcionados para diagnósticos sindrômicos, como painéis de oncogenes, displasias esqueléticas, epilepsias, distonias, ataxias, paraplegias espásticas hereditárias, neuropatias hereditárias e outras; têm bom custo-benefício quando há fenótipo bem estabelecido que aponta para um conjunto de genes.²¹
- **NGS de leitura curta** — É uma técnica que foca na análise das regiões codificantes do DNA, conhecidas como éxons, que representam aproximadamente 1%-2% do genoma humano, mas são responsáveis por cerca de 85% das mutações associadas a doenças genéticas. Esse método é denominado de “leitura curta” porque utiliza tecnologias de NGS para ler fragmentos de DNA relativamente pequenos, geralmente entre 100 e 150 pares de bases. Essas leituras curtas permitem a identificação de variantes genéticas com alta sensibilidade e precisão, facilitando a detecção de variantes patogênicas que podem ser responsáveis por condições clínicas específicas. Além disso, é mais econômico e eficiente em termos de tempo do que o sequenciamento do genoma completo, tornando-se uma ferramenta valiosa na prática clínica para o diagnóstico de doenças genéticas. O NGS, além de identificar SNP, também avalia CNV e pesquisa variantes no DNA mitocondrial, tudo com alta precisão e sensibilidade. Permite o diagnóstico abrangente para doenças mendelianas com fenótipo clínico amplo ou com apresentação neurológica inespecífica. Como vantagens, pode detectar variantes em genes não incluídos em painéis e reduz a necessidade de múltiplos testes. A interpretação de variantes segue padrões recomendados pela ACMG, conforme explicado anteriormente.^{3,6-8}

- **NGS** — Oferece cobertura mais completa, incluindo regiões não codificantes, intrônicas e aquelas difíceis de mapear, útil em casos com mosaicismo, variantes em genes reguladores e para recobrar regiões não bem capturadas por SCE. Recomenda-se considerar SCG quando o diagnóstico permanece não elucidado após SCE (tabela 1).^{3,6-8}
- **NGS de leitura longa** — Ainda não disponível comercialmente, pode detectar, de forma confiável, variantes clinicamente relevantes que são difíceis de identificar usando outras técnicas e aumentar o rendimento diagnóstico em 5% a 20%. As leituras longas permitem a identificação precisa de variantes estruturais, como inserções, deleções, inversões e translocações, com maior sensibilidade e especificidade em comparação às leituras curtas. Além disso, possibilitam a detecção de expansões de trinucleotídeos e a identificação de variantes genômicas associadas a defeitos de metilação e *imprinting*.^{9,10}

Tabela 1. Aspectos práticos de métodos de testagem e sequenciamento de genes disponíveis comercialmente

Teste	Principais vantagens	Principais limitações
Sequenciamento de gene único	Barato, rápido, fácil de interpretar, geralmente foca em um gene conhecido, menos chance de resultados inesperados	Não é útil em casos com fenótipo atípico; pouco prático para fenótipos com heterogeneidade genética
Painel de genes (métodos paralelos em massa)	Quando múltiplos genes podem causar fenótipos semelhantes, o teste em painel geralmente é mais barato do que testar cada gene separadamente	Cobertura e custo variam muito; a decisão de solicitar pode exigir conhecimento profundo das correlações genótipo-fenótipo da condição
Exoma completo (métodos paralelos em massa)	Analisa aproximadamente 20 mil genes ao mesmo tempo, sendo o teste mais eficiente para distúrbios com heterogeneidade genética ou fenótipos atípicos	A análise do exoma é direcionada pelo laboratório de acordo com a informação clínica fornecida; exige fenotipagem detalhada e integração com achados médicos
Genoma completo (métodos paralelos em massa)	Expandi a cobertura para regiões não codificantes	Atualmente reservado para pesquisas

Adaptada de: Silveira-Moriyama L et al. Continuum; 2018.⁴

Testes para etiologias epigenéticas

- **Testes de metilação de DNA** (por exemplo, metilação *locus-specific*) — Úteis para confirmar distúrbios de *imprinting* e outras *imprinting disorders* com assinatura de metilação específica; podem guiar diagnóstico de síndromes específicas com etiologias epigenéticas.²²⁻²⁴
- **Bissulfito-sequenciamento/metilação de alta resolução** — Usado para entender padrões de metilação que caracterizam condições epigenéticas; a interpretação exige correlação clínica cuidadosa.
- **Estudos de expressão/epigenoma** — Ainda mais usados no contexto de pesquisa ou em cenários clínicos especializados, com abordagem integrada às variantes gênicas, quando pertinente.²²⁻²⁴
- **Testes de transcriptoma** — A análise do transcriptoma, que envolve o estudo completo dos transcritos de RNA presentes em uma célula ou tecido, tem-se tornado uma ferramenta essencial na genômica moderna. Essa abordagem permite a compreensão detalhada da expressão gênica, a identificação de variantes de *splicing* e a descoberta de novos transcritos, incluindo RNAs não codificantes.² Apesar de seu potencial, os testes de transcriptoma apresentam algumas limitações: complexidade e custo (a realização de sequenciamento de RNA de alta qualidade requer equipamentos sofisticados e mão de obra especializada, o que pode ser oneroso); interpretação de dados (a análise de grandes volumes de dados transcriptômicos exige ferramentas bioinformáticas avançadas e conhecimento especializado para evitar erros de interpretação); variabilidade biológica (fatores como heterogeneidade celular e variações técnicas podem influenciar os resultados, tornando necessária a validação dos achados em diferentes contextos); limitações técnicas (algumas regiões do transcriptoma podem ser difíceis de capturar ou sequenciar devido a características estruturais ou abundância de transcritos, o que pode levar a lacunas nos dados obtidos). Os testes de transcriptoma mais utilizados incluem o sequenciamento de RNA (RNA-Seq), que permite a análise abrangente da expressão gênica, e o microarranjo de DNA, que possibilita a quantificação de múltiplos transcritos simultaneamente.²²⁻²⁴

Considerações técnicas e de reteste

- **Confirmação de variantes** — Variantes identificadas por SCE/SCG devem ser confirmadas por métodos independentes (por exemplo, *Sanger sequencing*), quando clinicamente relevante.

- **Interpretação de variantes** — Utiliza-se o *framework* da ACMG/AMP para a classificação de variantes (benigna, provavelmente benigna, VUS, provavelmente patogênica, patogênica) e atualização periódica com reclassificação conforme novas evidências.³
- **Análise em trios versus casos solo** — A análise de trios aumenta a taxa de detecção de variantes patogênicas, especialmente nos casos de variantes de novo; pode ser particularmente útil em encefalopatias epiléticas do desenvolvimento, quando as formas dominantes e esporádicas são as mais comuns, e em outros distúrbios do neurodesenvolvimento.²⁵

Algoritmo diagnóstico recomendado para investigação genética na prática de neurologia pediátrica

- **Passo 1** — Avaliação clínica detalhada, história familiar, exame físico neurológico e, se aplicáveis, exames complementares, como avaliação de neuroimagem voltada à região de interesse (tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética) e exames neurofisiológicos (eletroencefalograma ou vídeo-eletroencefalograma, eletroneuromiografia, potenciais evocados auditivo ou visual). Lembrar que a eficácia da testagem genética aumenta quando o raciocínio clínico e, conseqüentemente, as informações clínicas são fornecidos ao laboratório.
- **Passo 2** — Em situações de urgência, testes bioquímicos abrangentes (gasometria, lactato, amônia, perfil de acilcarnitinas e aminoácidos por espectrometria de massas em tandem) podem auxiliar no manejo agudo de condições agudas.
- **Passo 3** — Não deixar de investigar aquilo que pode ser tratado. Nesse sentido, painéis genéticos para doenças tratáveis podem ser uma alternativa interessante e de custo mais baixo.
- **Passo 4** — A realização de cariótipo com bandas G e CMA pode ser uma exigência para efetuar exames mais abrangentes, mas sua taxa de resolução é mais baixa do que a do sequenciamento de nova geração; entretanto, esses exames são importantes e podem, por exemplo, no caso do cariótipo, identificar translocações equilibradas, e no caso de CMA, apontar regiões que estão em aparente homozigose, seja por consanguinidade, seja por dissomia uniparental.
- **Passo 5** — Em casos de transtornos do desenvolvimento intelectual ou anomalias múltiplas congênitas, sempre que possível, iniciar com SCE e, em situações particulares, com SR-SCG. Essas técnicas

atualmente, além de detectar variantes de ponto em genes nucleares e mitocondriais, também têm boa sensibilidade para detectar variações de número de cópias de regiões cromossômicas. O uso inicial de NGS nesse cenário tanto encurta o tempo da jornada diagnóstica quanto tende a ser mais econômico em grande parte dos casos.

- **Passo 6** — Se a hipótese de etiologia monogênica for alta (fenótipo característico, história familiar), considerar a realização de painéis de genes selecionados.
- **Passo 7** — Lembrar que doenças por expansão de repetições nucleotídicas necessitam de testes específicos (síndrome de Ondine, ataxias espinocerebelares dominantes, ataxia de Friedreich, doença de Huntington, síndrome do X-frágil, distrofia miotônica).
- **Passo 8** — Se houver suspeita de *imprinting*/distúrbios epigenéticos, incorporar testes de metilação/epigenéticos apropriados, como MS-MLPA.
- **Passo 9** — Integração com aconselhamento genético, teste parental, quando indicado, e planejamento de reavaliação periódica de VUS, que podem ser reclassificadas com o surgimento de novas informações.^{3,26}

Considerações para aconselhamento, prática clínica e recontato

- Aconselhamento genético é essencial para explicar herança, implicações para familiares e escolhas reprodutivas. Em crianças, o foco é o bem-estar do paciente, comunicação clara sobre limitações de detecção precoce e planos de acompanhamento.
- Dados de VUS devem ser comunicados com transparência, com plano de reavaliação periódica, pois novas evidências podem reclassificar o status da variante.
- Deve haver compromisso com a com privacidade de dados genômicos, consentimento informado e política de retorno de resultados, incluindo achados incidentalmente relevantes (quando permitido por ética e diretrizes locais).^{3,27}

Conclusão

A neurogenética tem-se consolidado como uma área da medicina em franca expansão, com novas condições sendo descritas semanalmente, refletindo a complexidade e a diversidade das doenças neurológicas de origem genética. Paralelamente, houve avanços significativos nas tecnologias

de diagnóstico, incluindo testes genéticos de alta resolução e NGS, que permitem a identificação precisa de variantes genéticas associadas a essas condições. Se, por um lado, os modernos testes genéticos conseguem elucidar diagnósticos que outrora não eram passíveis de identificação, e, dessa forma, encurtar a jornada diagnóstica, por outro, muitas terapias novas para doenças raras têm sido desenvolvidas para mecanismos genéticos específicos, como variantes *nonsense*, deleções de éxons etc. Esses progressos impõem ao neurologista infantil o desafio contínuo de manter-se atualizado, não apenas em relação às novas descobertas científicas, mas também às inovações tecnológicas que transformam a prática clínica, exigindo uma integração constante de conhecimento e habilidades para oferecer um atendimento de qualidade aos pacientes.

Sites com informações relevantes e úteis para a interpretação de exames genéticos:

OMIM – www.omim.org

Gene Reviews – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

GnomAD – <https://gnomad.broadinstitute.org>

Genome Browser UCSC – <https://genome.ucsc.edu>

Franklin Genoox – <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>

Referências: 1. Kim MJ, Yum MS, Seo GH, Lee Y, Jang HN, Ko TS, et al. Clinical Application of Whole Exome Sequencing to Identify Rare but Remediable Neurologic Disorders. *J Clin Med*. 2020;9(11):3724. 2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Thompson MW. Thompson & Thompson: Genética Médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2025. 3. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. 4. Silveira-Moriyama L, Paciorkowski AR. Genetic Diagnostics for Neurologists. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Feb;24(1, Child Neurology):18-36. 5. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. 6. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749-64. 7. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(45):19096-101. 8. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature*. 2009;461(7261):272-6. 9. Hiatt SM, Lawlor JMJ, Handley LH, Ramaker RC, Rogers BB, Partridge EC, et al. Long-read genome sequencing for the molecular diagnosis of neurodevelopmental disorders. *HGG Adv*. 2021;2(2):100023. 10. Steyaert W, Sagath L, Demidov G, Yépez VA, Esteve-Codina A, Gagneur J, et al.; Solve-RD consortium. Unraveling undiagnosed rare disease cases by HiFi long-read genome sequencing. *Genome Res*. 2025;35(4):755-68. 11. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 2014;511(7509):344-7. 12. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, Chung WK, et al.; NDD Exome Scoping Review Work Group. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019;21(11):2413-21. 13. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al.; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;23(11):2029-37. 14. Queremel Milani DA, Tadi P. Genetics, Chromosome Abnormalities. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/). Acessado em: 18 out. 2025. 15. Brasil; Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.111/2020 - Inclui procedimento de sequenciamento completo do exoma na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. Disponível

em: bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2020/prt1111_11_12_2020.html. Acessado em: 19 out. 2025.

16. Eisfeldt J, Ek M, Nordenskjöld M, Lindstrand A. Toward clinical long-read genome sequencing for rare diseases. *Nat Genet.* 2025;57(6):1334-43. **17.** Wallace SE, Bean LJH. Resources for Genetics Professionals — Genetic Disorders Caused by Imprinting Errors and Uniparental Disomy Not Detectable by Sequence Analysis. 2017 Mar 14. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535150/. Acessado em: 19 out. 2025. **18.** Wallace SE, Amemiya A, Mirzaa GM. Resources for Genetics Professionals — Mosaicism. 2022 Oct 27 [Updated 2024 Jul 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585455/. Acessado em: 19 out. 2025. **19.** Dagli AI, Mathews J, Williams CA. Angelman Syndrome. 1998 Sep 15 [Updated 2025 May 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/. Acessado em: 19 out. 2025. **20.** Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [Updated 2024 Dec 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/. Acessado em: 19 out. 2025. **21.** Teare MD, Santibáñez Koref MF. Linkage analysis and the study of Mendelian disease in the era of whole exome and genome sequencing. *Brief Funct Genomics.* 2014;13(5):378-83. **22.** Zhang W, Chang JW, Lin L, Minn K, Wu B, Chien J, et al. Network-Based Isoform Quantification with RNA-Seq Data for Cancer Transcriptome Analysis. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(12):e1004465. **23.** Molla Desta G, Birhanu AG. Advancements in single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics: transforming biomedical research. *Acta Biochim Pol.* 2025;72:13922. **24.** Yang B, Hu S, Jiang Y, Xu L, Shu S, Zhang H. Advancements in Single-Cell RNA Sequencing Research for Neurological Diseases. *Mol Neurobiol.* 2024;61(11):8797-819. **25.** Beaulieu CL, Helt GW, Stenson PD, et al. Family-based exome sequencing for Mendelian disease. **26.** *GeneReviews*®. Prader-William syndrome, Angelman syndrome e distúrbios de imprinting — revisão clínica e recomendações de avaliação molecular. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2025. **27.** ACMG. Guidelines for the interpretation and reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. American College of Medical Genetics and Genomics.

8.

Cuidados paliativos na neurologia infantil

Mariana Ribeiro Marcondes da Silveira

Patrícia Gushiken Takahashi

Sandra Caires Serrano

Introdução

O termo “paliativo” tem origem no latim *palliare*, que significa “cobrir com um manto”, *pallium*.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) define “cuidados paliativos” como a prevenção e o alívio do sofrimento de pacientes adultos e pediátricos e de suas famílias diante de condições de saúde que ameacem ou limitem a continuidade da vida — o que inclui o manejo do sofrimento físico, psicológico, social e espiritual dos pacientes, bem como o de seus familiares.²

O que é importante para a efetivação dos cuidados paliativos pediátricos?

- Realizar a identificação, a avaliação, o acolhimento e um tratamento precoce e impecável do sofrimento em todas as suas dimensões.
- Considerar que a existência de um tratamento com intenção de curar ou prolongar a vida da criança com condição ameaçadora ou limitante à vida não deve contraindicar o início dos cuidados paliativos pediátricos (CPP) para a prevenção e o alívio do sofrimento, uma vez que estes podem ser associados ao tratamento com intenção de cura.
- Considerar que a abordagem ampla ao sofrimento da criança e da família preconizada pelos CPP só pode ser efetivada quando os cuidados estão integrados ao trabalho da equipe responsável pelo paciente e são realizados por equipe multidisciplinar, abrangendo todos os níveis de assistência à saúde.
- Entender que os CPP podem começar desde o período pré-natal até a adolescência tardia, cabendo processo de transição dos cuidados à clínica de adultos ao final do período da adolescência.
- Saber que o CPP não acelera intencionalmente a morte e fornece todo o tratamento necessário para alcançar um nível adequado de conforto para o paciente.
- Incluir o suporte à família até mesmo depois da morte da criança é fundamental para um CPP completo.²

Categorias de evolução ao longo do tempo das condições neurológicas da criança e do adolescente que se enquadram como passíveis de cuidado paliativo pediátrico (quadro 1)³

Quadro 1. Categorias de condições neurológicas elegíveis para cuidados paliativos pediátricos

Categoria	Condição
1	Condição ameaçadora de vida passível de tratamento curativo, mas que pode falhar. Exemplo: câncer do sistema nervoso central (SNC).
2	Condições em que a morte prematura é inevitável, com longos períodos de tratamento direcionado à doença. Exemplo: distrofia muscular de Duchenne.
3	Condições progressivas sem opção de tratamento curativo. Exemplos: doenças neurodegenerativas sem tratamento modificador da doença.
4	Condições irreversíveis, mas não progressivas, com suscetibilidade à complicação e à morte prematura. Exemplo: paralisia cerebral com comprometimento motor acentuado.

Adaptado de Silveira, 2023.³

Peculiaridades das crianças sob cuidados paliativos com condições neurológicas

Todas as crianças nascem com o sistema nervoso central imaturo e dependem completamente dos cuidados de um adulto. Os cuidadores esperam exercer essa função por um longo período, mas preparam-se para a transferência progressiva das responsabilidades de cuidado à própria criança; muitos têm sonhos para a vida dos filhos até a idade adulta, mesmo antes de nascerem.

O diagnóstico de uma condição que ameaça ou limita o tempo de vida traz o sofrimento relacionado ao momento presente somado à perda das expectativas futuras. Quando o diagnóstico impacta a função neurológica, os pais enfrentam questões sobre como se desenvolverá a personalidade de seu filho, sobre como se comunicará, se relacionará, terá suas necessidades básicas atendidas ou experimentará a alegria e o sofrimento.

Para algumas crianças, o desenvolvimento neuropsicomotor mal começou no momento do diagnóstico, enquanto outras famílias testemunham perda ou estagnação das habilidades de desenvolvimento da criança. Assim, têm sua trajetória marcada pelos sintomas e intervenções necessários ao cuidado tão desafiador dos sintomas neurológicos e clínicos no presente, enquanto são atravessadas por intenso sofrimento existencial mediante o significado de estar vivo e experimentar, a um só tempo, o florescimento e o sofrimento de uma criança.⁴

Os declínios inesperados e o acúmulo gradual de déficits podem levar a necessidades redobradas de suporte ao luto dos familiares pelas perdas sequenciais. Além disso, na neurologia infantil, muitas doenças são raras, diagnósticos, incertos, e há poucos marcadores prognósticos validados e estudos de história natural para auxiliar na tomada de decisões.^{3,4}

Surgimento do conceito de “cuidados neuropaliativos na infância e na adolescência”

Em 2017, um encontro da American Academy of Neurology (AAN) definiu a “abordagem neuropaliativa” como “o cuidado com foco nas necessidades específicas dos pacientes com doenças neurológicas e de suas famílias”, incluindo o cuidado paliativo primário (princípios que todo médico, incluindo o neurologista infantil, deve conhecer) e o cuidado paliativo especializado (oferecido por equipes multidisciplinares com especialização em cuidados paliativos). Assim, o cuidado neuropaliativo representa uma subespecialidade emergente dentro da neurologia e do cuidado paliativo de adultos e pediátrico, sendo uma nova forma de abordar as pessoas com doenças neurológicas que envolve a junção dos conhecimentos específicos das duas especialidades.

Diante de todos esses desafios e reconhecendo a importância do tema, a Academia Brasileira de Neurologia (ABN) criou, em 2020, o Núcleo de Medicina Paliativa. Em 2022, a AAN publicou uma diretriz, já utilizando o conceito de cuidados neuropaliativos; em 2023, a Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNi) criou o Departamento Científico de Cuidados Neuropaliativos na Infância e Adolescência.

Na pediatria, as condições neurológicas figuram entre os principais diagnósticos das crianças em cuidados paliativos.^{3,5}

Princípios dos cuidados neuropaliativos que um neurologista infantil deve dominar

Segundo a matriz de competências na área de atuação em neurologia pediátrica, o neurologista infantil deve saber “empregar o suporte necessário para os pacientes e familiares, especialmente nos casos de terapêutica paliativa e de terminalidade da vida”. Outras habilidades que a literatura sugere são:

- Identificar necessidades de cuidados paliativos associados a condições neurológicas específicas.
- Detectar e manejar a dor.
- Prover suporte psicossocial e espiritual básico.
- Adquirir habilidades de comunicação e escuta empática.
- Estimar e comunicar efetivamente o prognóstico e a incerteza.
- Realizar de modo adequado o processo de decisão compartilhada para decisões que envolvam as preferências da criança e da família.
- Saber se comunicar, de modo apropriado ao desenvolvimento, com a criança e o adolescente.

- Conhecer medidas paliativas avançadas e saber o momento oportuno de indicar cuidados paliativos especializados.
- Reconhecer e manejar o estresse relacionado à sobrecarga do cuidador.⁶

Princípios legais e éticos que dão respaldo à prática dos cuidados paliativos

Na Constituição Federal de 1988, Capítulo I, Art. 5º, tem-se garantido aos brasileiros a inviolabilidade do direito à vida, e há no Art. 1º, Inciso III, o princípio da dignidade da pessoa humana eleito como um dos fundamentos da República Federativa do Brasil. Isso coloca a vida e a dignidade humana como valores que devem ser igualmente protegidos.⁷⁻⁹

Quando se pensa especificamente na criança, o Capítulo VII, Art. 227, menciona que “é dever da família, da sociedade e do Estado assegurar à criança, ao adolescente e ao jovem, com absoluta prioridade, o direito à vida, à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à cultura, à dignidade, ao respeito, à liberdade [...]”, o que está respaldado também pelo Estatuto da Criança e do Adolescente no Capítulo I, Art. 7º, que garante que “a criança e o adolescente têm direito a proteção à vida e à saúde, mediante a efetivação de políticas sociais públicas que permitam o nascimento e o desenvolvimento sadio e harmonioso, em condições dignas de existência”.⁷⁻⁹

Sendo assim, os princípios legais que protegem a vida e a dignidade humana de um modo geral, e a criança e o adolescente como sujeitos merecedores dos mesmos direitos em específico, respaldam o Código de Ética Médica:

- No Capítulo I, dos “Princípios Fundamentais”, XXII, menciona-se que, “nas situações clínicas irreversíveis e terminais, o médico evitará a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários e propiciará aos pacientes sob sua atenção todos os cuidados paliativos apropriados”.
- No Capítulo V, da “Relação com os pacientes e familiares”, Art. 41., menciona-se que é vedado ao médico “abreviar a vida do paciente, ainda que a pedido deste ou de seu representante legal. Parágrafo único. Nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis, sem empreender ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal”.⁷⁻¹⁰

Isso tem por objetivo evitar a “distanásia” ou a “obstinação terapêutica”, definidas como “o prolongamento artificial do processo de morrer, gerando somente sofrimento, sem benefício tangível para o paciente, o que ocorre quando o médico, diante de uma doença incurável em fase avançada de evolução, ou mesmo diante da morte iminente e inevitável, prossegue valendo-se de meios extraordinários ou obstinados para prolongar a fase de morte iminente do paciente, sem considerar seus valores sobre dignidade ou preferências de cuidado”.

Preconiza-se a prática da ortotanásia, que significa a morte “no tempo certo”, conceito derivado do grego *orthos* (“regular”, “ordinário”), caracterizando a conduta do médico de permitir a evolução natural da doença incurável em fase avançada de evolução, controlando seus sintomas de desconforto. Ela é diferente da eutanásia, definida como a provocação da morte a pedido do paciente com doença incurável em fase terminal de evolução, com o objetivo de acabar com seu sofrimento — que no Brasil é considerada crime de homicídio doloso.

Além disso, o “tratamento fútil”, definido como aquele que, de acordo com a melhor evidência científica disponível, mostre-se incapaz de atingir o objetivo biológico almejado, não deve ser instituído mesmo sob demanda de paciente/familiar, seja por respeito aos princípios da não maleficência e da justiça, seja também por comprometer a credibilidade e a confiança depositada nas profissões da saúde. Cabe ao médico comunicar, de forma inteligível e acolhedora, sobre seu impedimento, oferecendo os melhores cuidados paliativos disponíveis e, realizando o devido registro no prontuário médico.¹¹

No ano de 2024, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), representou um avanço importante ao ampliar e qualificar o cuidado e o acesso às pessoas que têm indicação de cuidados paliativos,¹² evitando a mistanásia, também chamada “morte por abandono”, que ocorre quando o paciente em fase final de evolução de doença incurável não recebe os cuidados mínimos para seu conforto e dignidade.¹¹

Indicações de cuidados neuropaliativos pediátricos na infância e na adolescência

As indicações são variadas e abrangentes, definidas no momento em que se observa a possibilidade de ameaça ou limitação ao tempo de vida, direcionadas ao controle de sintomas físicos neurológicos e não neurológicos, ao suporte psicossocial e espiritual à criança e à família, à comunicação de notícias difíceis, à elaboração de plano de cuidados baseado nas melhores práticas técnicas, no melhor interesse da criança e nos valores da família, e aos cuidados na fase final da doença e na fase ativa de morte, incluindo o suporte ao luto de todos os envolvidos.

Muitas crianças atendidas por neurologistas infantis têm indicação de receber cuidados paliativos, especialmente as que apresentam condições crônicas complexas — qualquer condição médica que possa durar pelo menos 12 meses (a menos que a morte intervenha) e envolver vários sistemas de órgãos diferentes ou um sistema de órgãos com gravidade suficiente para exigir cuidados pediátricos especializados e provavelmente algum período de hospitalização em um centro de cuidados terciários.¹³

No geral, as doenças que afetam o sistema nervoso na infância e na adolescência se encaixam na definição de “condições crônicas complexas”. Em especial, crianças e adolescentes com condições crônicas complexas que apresentam comprometimento neurológico grave, com deficiências motora e intelectual significativas, são elegíveis para receber cuidados neuropaliativos pediátricos. Com frequência, independentemente da etiologia e do momento da trajetória da doença, crianças com comprometimento neurológico grave apresentam disfunção em outros sistemas orgânicos, acarretando grande necessidade de cuidados, taxas elevadas de dependência de tecnologia médica e maiores taxas de mortalidade.¹⁴

Estudos indicam que até 40% dos pacientes atendidos por equipes especializadas de CPP apresentam diagnóstico neurológico primário, com muitos diagnósticos adicionais e comorbidades neurológicas associadas.¹⁴

Conclusão

Os cuidados paliativos pediátricos são uma abordagem fundamental para o alívio do sofrimento dos familiares e das crianças e adolescentes que têm condições neurológicas que ameaçam ou limitam, a continuidade da vida, devendo ser indicados desde o momento do diagnóstico dessas condições e, até mesmo nas situações em que existam tratamentos com expectativa de curar ou de modificar o curso da doença. Os casos para o cuidado paliativo primário (princípios que todo médico, incluindo o neurologista infantil, deve conhecer) e para o cuidado paliativo especializado (oferecido por equipes multidisciplinares com especialização em cuidados paliativos) devem ser avaliados individualmente.

As condições neurológicas complexas são altamente prevalentes entre crianças em cuidados paliativos e têm particularidades, como os desafios para o controle dos sintomas neurológicos e uma trajetória nas doenças neurológicas que inclui impacto na funcionalidade desde o princípio do quadro — diferentemente das disfunções de outros órgãos e doenças oncológicas não neurológicas, cujo impacto funcional é mais tardio.

Além disso, muitos profissionais da saúde têm aversão à neurologia por desconhecimento específico da área, e as famílias enfrentam na sociedade o capacitismo e a falta de preparo dos equipamentos públicos e dos espaços urbanos para receber crianças com condições neurológicas complexas. Diante do impacto dessas questões sobre o sofrimento físico, psicossocial e existencial associado às condições neurológicas, a literatura médica defende a ideia dos cuidados neuropaliativos pediátricos, uma subespecialidade com o intuito de melhorar o cuidado dessas crianças e desses adolescentes.^{3,5,6}

Nesse contexto, desde 2023, a SBNi conta com o Departamento Científico de Cuidados Neuropaliativos na Infância e na Adolescência para ampliar o estudo e a divulgação da área.

Pontos-chave

- As condições neurológicas complexas são altamente prevalentes entre crianças em cuidados paliativos, podendo chegar a 40% destas.
- Os CPP são uma abordagem fundamental para o alívio do sofrimento dos familiares e das crianças e dos adolescentes que têm condições neurológicas que ameacem ou limitem a continuidade da vida
- Os CPP são indicados pela OMS e há amplo respaldo ético e bioético à sua prática no Brasil e no mundo.

Referências: 1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Cuidados Paliativos Pediátricos: O que são e qual sua importância? Cuidando da criança em todos os momentos. São Paulo, SP: SBP; 2017. 2. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health care planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018. 128 p. 3. Silveira MRM. "Neurologia Pediátrica". In: Ferreira E, Barbosa S, Iglesias S (Eds.). Cuidados paliativos pediátricos. 1.ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2023. 4. HarnEz Z, Vermilion P, Foster-Barber A, Treat L. Pediatric neuropalliative care. Handb Clin Neurol. 2023;191:157-84. 5. Silveira MRM, Forte DN. Palliative care and neurology: a path to Neuropalliativism. Arq Neuropsiquiatr. 2022;80:328-35. 6. Creutzfeldt CJ, Kluger B, Kelly AG, Lemmon M, Hwang DY, Galifianakis NB, et al. Neuropalliative care: Priorities to move the field forward. Neurology. 2018;91:217-26. 7. Dadalto L. Cuidados Paliativos Pediátricos — Aspectos Jurídicos. 1.ª ed. Indaiatuba: Foco; 2022. 8. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Medicina da Dor e Cuidados Paliativos. Cuidados Paliativos Pediátricos: O que são e qual sua importância? Cuidando da criança em todos os momentos. Documento Científico Nº 1. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2017. 9. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988. 10. Brasil. Código de Ética Médica: Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) n.º 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM n.º 2.222/2018 e 2.226/2019. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2019. 11. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp). Resolução Cremesp n.º 355, de 23 de agosto de 2022. Diário Oficial da União; República Federativa do Brasil, Seção 1, 4 nov. 2022, pp.149-50. 12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 3.681, de 7 de maio de 2024. Diário Oficial da União; República Federativa do Brasil, Seção 1, 22 maio 2024, p. 215. 13. Feudtner C, Feinstein JA, Zhong W, Hall M, Dai D. Pediatric complex chronic conditions classification system version 2: updated for ICD-10 and complex medical technology dependence and transplantation. BMC Pediatr. 2014;14:199. 14. HarnEz Z, Vermilion P, Foster-Barber A, Treat L. "Pediatric neuropalliative care". In: Miyasaki JM, Kluger BM (Eds.). Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. Vol. 191, Neuropalliative Care. Part II. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2023. pp. 225-41.