

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LUANA ANTUNES MARANHA GATTO

Estudo brasileiro de amantadina para distúrbios de consciência
após hemorragia subaracnóidea aneurismática

São Paulo
2024

LUANA ANTUNES MARANHA GATTO

Estudo brasileiro de amantadina para distúrbios de consciência
após hemorragia subaracnóidea aneurismática

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Eberval Gadelha
Figueiredo

São Paulo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gatto, Luana Antunes Maranhã

Estudo brasileiro de amantadina para distúrbios de consciência após hemorragia subaracnóidea aneurismática / Luana Antunes Maranhã Gatto; Eberval Gadelha Figueiredo, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) - Programa de Neurologia.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Aneurisma intracraniano 2. Aneurisma roto
3. Hemorragia subaracnoide 4. Coma 5. Estados de consciência 6. Agonistas de dopamina 7. Estudos de intervenção 8. Estudos prospectivos I. Figueiredo, Eberval Gadelha, orient. II. Título

USP/FM/DBD-027/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: GATTO, Luana Antunes Maranhã

Título: Estudo Brasileiro de Amantadina para Distúrbios de Consciência Após Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Neurologia.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

(Leonardo da Vinci) ²

RESUMO

Gatto LAM. Estudo brasileiro de amantadina para distúrbios de consciência após hemorragia subaracnóidea aneurismática [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Nesta tese a Amantadina foi testada, comparada a placebo, visando acordar pacientes do coma e melhorar o status neurológico de pacientes com desordens graves de consciência (DGC) como resultado de hemorragia subaracnóidea (HSA) secundária a ruptura de aneurisma cerebral. O objetivo principal foi a avaliação do desfecho primário em 3 e 6 meses após o ictus, medida pelas escalas de Rankin modificada (mRS) e de Glasgow *outcome* (GOS). Os objetivos secundários foram avaliados semanalmente durante a intervenção pelas pontuações nas escalas de *Rappaport's Disability Rating Scale* (RDRS) e *Coma Recovery Scale-Revised* (CRSR), além da mortalidade. Foram recrutados pacientes que sofreram ruptura de aneurisma intracraniano independente do status de admissão, com qualquer topografia e tipo de aneurisma, e que foram submetidos a qualquer modalidade de tratamento do aneurisma. Eram pacientes que estavam com escala de coma de Glasgow (GCS) entre 3 e 11 a partir de 30 a 180 dias após o ictus, sendo a intervenção instituída (Amantadina ou placebo) durante 6 semanas, com doses progressivamente maiores, e randomização dos pacientes em bloco. Ao todo, foram 37 pacientes (20 com Amantadina e 17 com placebo) de fevereiro/2020 a setembro/2023, sendo 24 mulheres (65% do total). A média de idade foi de 59,5 anos, variando de 28 a 81. O GCS médio de início de tratamento de ambos os grupos foi 7,1. Do total, 64,8% eram hipertensos, 59,4% tabagistas, 32,4% dislipidêmicos e, 29,7%, diabéticos. Doze pacientes foram submetidos a tratamento microcirúrgico através de clipagem (32,4% do total), enquanto 25 (67,5%) foram tratados de forma endovascular. A maioria evoluiu para vasoespasma (81%), com isquemia em 73% dos pacientes. Nem as características epidemiológicas nem as considerações quanto ao tratamento e suas complicações tiveram diferenças nos dois braços. A mortalidade geral foi de 10,8% (4 óbitos). Quatro pacientes apresentaram possíveis efeitos colaterais e a medicação não chegou a ser suspensa, apenas impediu o aumento de dose: íleo paralítico, taquicardia e 2 pacientes por crises convulsivas. Embora não tenha apresentado nenhum efeito colateral grave, a Amantadina não trouxe superioridade clínica ou diferenças estatisticamente significativas em quaisquer comparações. Isso não aconteceu nem durante as semanas de tratamento, como aconteceu em outros ensaios clínicos aplicados a DGC secundárias a traumatismo cranioencefálico, nem após 3 ou 6 meses. Concluímos que, apesar de relatos de casos e pequenas séries demonstrando bons resultados com Amantadina, este não parece ser um medicamento eficaz para recuperação neurológica no cenário de DGC após ruptura de aneurisma cerebral.

Palavras-chave: Aneurisma intracraniano. Aneurisma roto. Hemorragia subaracnoide. Coma. Estados de consciência. Agonistas de dopamina. Estudos de intervenção. Estudos prospectivos.

ABSTRACT

Gatto LAM. Brazilian study of amantadine for consciousness disorders after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

In this thesis, Amantadine was tested, compared to placebo, aiming at waking up patients from coma and improving the neurological status of patients with severe disorders of consciousness (SDC) as a result of subarachnoid hemorrhage (SAH) secondary to ruptured cerebral aneurysm. The main objective was to evaluate the primary outcome at 3 and 6 months after the ictus, measured by the modified Rankin (mRS) and Glasgow outcome (GOS) scales. Secondary endpoints were assessed weekly during treatment by scores on Rappaport's Disability Rating Scale (RDRS) and Coma Recovery Scale-Revised (CRSR), in addition to mortality. Patients who had ruptured an intracranial aneurysm regardless of admission status, with any topography and type of aneurysm, and who underwent any modality of aneurysm treatment were recruited. They were patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) between 3 and 11 from 30 to 180 days after the ictus, with treatment instituted (Amantadine or placebo) for 6 weeks, with progressively higher doses, and patient randomization in block. In all, there were 37 patients (20 with Amantadine and 17 with placebo) from February/2020 to September/2023, 24 of whom were women (65% of the total). The mean age was 59.5 years, ranging from 28 to 81. The mean GCS at the beginning of treatment for both groups was 7.1. Of the total, 64.8% were hypertensive, 59.4% smokers, 32.4% dyslipidemic, and 29.7% were diabetics. Twelve patients underwent microsurgical treatment using clipping (32.4% of the total), while 25 (67.5%) were treated endovascularly. Most evolved to vasospasm (81%), with ischemia in 73% of patients. Neither epidemiological characteristics nor considerations regarding treatment and its complications differed between both arms. Overall mortality was 10.8% (4 deaths). Four patients had possible side effects and the medication was not suspended, only the dose increase was prevented: paralytic ileus, tachycardia and 2 patients due seizures. Although it did not have any serious side effects, Amantadine did not bring about clinical superiority or statistically significant differences in any comparisons. This did not happen either during the treatment weeks, as it happened in other clinical trials applied to SDC secondary to traumatic brain injury, or after 3 or 6 months. We conclude that, despite case reports and small series demonstrating good results with Amantadine, it does not appear to be an effective medication for neurological recovery in the setting of SDC after cerebral aneurysm rupture.

Keywords: Intracranial aneurysm. Ruptured aneurysm. Subarachnoid hemorrhage. Coma. States of consciousness. Dopamine agonists. Intervention studies. Prospective studies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
3	REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1	HSA Aneurismática	13
3.2	Desordens Graves de Consciência	16
3.3	A Dopamina	18
3.4	A Amantadina	20
4	CASUÍSTICA E MÉTODO	22
4.1	Critérios de inclusão	26
4.2	Critérios de exclusão	27
4.3	Análise Estatística	27
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	36
6.1	Terapias para Desordens Graves de Consciência	36
6.2	Desordens Graves de Consciência, TCE e Dopamina	38
6.3	Trials de Amantadina para TCE	39
6.4	Amantadina para Síndrome da Vigília Indiferente após Hiperpirexia - Relato de Caso	42

6.5 Pesquisas Envolvendo Amantadina e HSA	43
6.6 Análises da Amostra e Resultados desta Pesquisa Segundo os Autores	
.....	46
7 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXOS	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	acidente vascular cerebral
DGC	desordem(ns) grave(s) de consciência
DM	diabetes mellitus
DSL	dislipidemia
DVE	derivação ventricular externa
DVP	derivação ventriculoperitoneal
GABA	gama amino-butírico
GCS	Glasgow coma scale (escala de coma de Glasgow)
GOS	Glasgow outcome scale (escala de repercussão de Glasgow)
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HH	Hunt Hess
HIC	hipertensão intracraniana
HSA	hemorragia subaracnóidea
HUCPUCPR	Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná
IC	intervalo de confiança
ICT	isquemia cerebral tardia
mRS	modified Rankin scale (escala de Rankin modificada)
NMDA	n-metil-D-aspartato
OR	odds ratio (razão de chances)
PICA	artéria cerebelosa póstero-inferior
RDRS	Rappaport's Disability Rating Scale (Escala de Avaliação de Deficiência de Rappaport)
SNC	sistema nervoso central
SVI	síndrome da vigília indiferente
TCE	traumatismo cranioencefálico
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies (Federação Mundial das Sociedades Neurocirúrgicas)

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, dezenas de novas tecnologias surgiram para o tratamento dos aneurismas intracranianos.³ Porém, a morbimortalidade do aneurisma cerebral roto continua extremamente alta: ^{4,5} 25% dos pacientes morrem nas primeiras 24 horas e a taxa de mortalidade geral chega a até 50%.⁶ Isso se deve a inúmeras complicações relacionadas à hemorragia subaracnóidea (HSA), tais como: hipertensão intracraniana (HIC), hidrocefalia, epilepsia, infecção pós-operatória do sistema nervoso central (SNC) e isquemia cerebral tardia secundária a inúmeros fatores, principalmente ao vasoespasma.^{4,5,6}

A etiologia mais comum da HSA é por trauma, mas 80% das HSAs de origem espontânea ocorrem por ruptura de aneurisma intracraniano. A incidência é de aproximadamente 6 a 10 a cada 100.000 habitantes.⁶

A maioria dos sobreviventes de aneurisma cerebral roto permanecem com sequelas neurológicas significativas, grande parte deles com transtornos ou desordens graves da consciência (DGC).⁷ Essas variam desde o coma, passando pelo estado vegetativo / síndrome da vigília indiferente, até o estado minimamente consciente.⁷ Para esses casos, muito pouco a Neurocirurgia ou mesmo a Medicina tem a oferecer, independente da etiologia.⁷

São muitos os medicamentos estudados, além de procedimentos minimamente invasivos, mas com resultados tímidos para tentar melhorar o status neurológico de pacientes com DGC.⁸ Os poucos resultados são restritos a DGC secundárias a lesões cerebrais causadas por traumatismo cranioencefálico (TCE).⁷

Um desses medicamentos é a Amantadina, um agonista da dopamina que atua no proposto “coma dopaminérgico” existente após um insulto encefálico grave, tal qual a HSA após ruptura de aneurisma.^{8,9} Inicialmente lançada como um antiviral, e atualmente mais utilizada no tratamento da Doença de Parkinson, a Amantadina atua também como receptor antagonista não-competitivo de N-metil-D-aspartato (NMDA) e possui efeitos antagonísticos glutamatérgicos, mas seu mecanismo de ação ainda não é completamente compreendido.^{8,10,11}

Em muitos ensaios clínicos recentes, a Amantadina demonstrou consistentes benefícios na atenção, comportamento, motivação, função

executiva e memória, além de aceleração na recuperação funcional de pacientes com DGC após TCE. ^{7,12} Apresentou-se segura e eficaz, com alguns poucos efeitos colaterais: raros casos de arritmia ventricular com superdosagem crônica; ¹³ baixo risco também de convulsões e alucinações visuais (principalmente em pacientes já com algum transtorno psiquiátrico prévio); ¹³ além de efeitos colaterais menos graves descritos em aproximadamente 5% dos pacientes, como náuseas, insônia e tonturas. ¹⁰ A epilepsia induzida por Amantadina, contudo, foi vista apenas em doses superiores a 800 mg diários e, como os pacientes estudados são sempre vítimas de injúrias encefálicas graves, não há como afirmar se as convulsões são relacionadas à droga ou à lesão cerebral de base. ¹⁰

O *insight* para a realização deste trabalho surgiu a partir da observação de uma conclusão comum de quase todas essas pesquisas, que frequentemente finalizam seu artigo afirmando que “faltam estudos no tratamento de DGC e disfunções cognitivas de natureza não-traumática, seguindo outras causas de danos cerebrais, como acidente vascular cerebral (AVC), hemorragia intracraniana ou hipóxia”.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram a comparação entre Amantadina e placebo na recuperação de pacientes com desordens graves de consciência após ruptura de aneurisma cerebral quanto à recuperação neurológica.

O objetivo principal foi a avaliação do desfecho primário medido pelas escalas de Rankin modificada (mRS) e de Glasgow *outcome* (GOS) em 3 e 6 meses após o ictus.

O objetivo secundário foi a avaliação do desfecho secundário medido pelas escalas de *Rappaport's Disability Recovery Scale* (RDRS) e *Coma Recovery Scale-Revised* (CRSR) semanais durante o tratamento, além da mortalidade.

As escalas serão descritas ao longo do texto, e encontram-se nominalmente nos anexos, ao fim da tese.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo o nosso conhecimento, existem até o momento apenas 4 publicações científicas relacionando o uso da Amantadina à recuperação de DGC especificamente secundária a HSA aneurismática: são dois relatos de casos; ^{13,14} um estudo clínico prospectivo e randomizado, ⁴ tal qual o que nós propusemos – mas com apenas 12 pacientes –; e uma metanálise ¹¹ – porém que conglomerava não só Amantadina, mas o neuroestimulante Modafinil, e não exclusivamente pacientes vítimas de HSA aneurismática como etiologia da DGC, mas também AVCs isquêmicos e hemorrágicos de outras etiologias.

3.1 HSA Aneurismática

Os aneurismas intracranianos são protuberâncias ou dilatações localizadas da parede das artérias cerebrais com tendência a ruptura, resultando em AVC hemorrágico. ¹⁵ A prevalência global de aneurismas cerebrais não rotos está entre 2% e 5% da população geral, baseada em estudos retrospectivos, prospectivos, angiográficos e de necropsia. ¹⁵ A prevalência é maior, de 9,5%, para aqueles com história familiar de aneurismas. ¹⁵ A proporção de homens para mulheres é de 1:2, mas até a quinta década a distribuição dos sexos é semelhante. ¹⁵ A maioria dos aneurismas localiza-se na circulação cerebral anterior (90%) e é pequena (mais de 90% têm menos de 10 mm de diâmetro). ¹⁵ Apesar dos avanços tecnológicos no tratamento, a ruptura de um aneurisma ainda está associada a altas taxas de letalidade (cerca da metade) e de incapacidade grave, levando a DGC em cerca de 1/6 dos pacientes, ^{5,15} e metade dos sobreviventes vive com graus variados de incapacidade e de comprometimento neurocognitivo. ⁴ É a principal causa de AVC hemorrágico exceto pela hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsável por 85% dos casos. ¹⁶

A incidência de HSA não-traumática, secundária geralmente à ruptura de um aneurisma sacular cerebral, aumenta linearmente com a idade do paciente. A mediana da idade na primeira HSA está entre 50 a 60 anos. Em geral, há uma tendência de redução da incidência durante décadas posteriores. ¹⁵

Até 26% dos pacientes com aneurismas rotos morrem antes de chegar ao hospital. ⁵ No Reino Unido, daqueles que sobrevivem, 42% serão dependentes, 46% terão algum tipo de deficiência e 12% ficarão gravemente debilitados. ¹⁶

Aneurisma cerebral é sempre um problema de saúde relevante, com ou sem HSA. ^{5,17} Na maioria dos casos, a presença do aneurisma é insuspeita até a ocorrência da HSA. Após a ruptura, o paciente apresenta um risco substancial de ressangramento: 3 a 4% nas primeiras 24 horas e 1 a 2% a cada dia no primeiro mês. ⁵

Seguem as taxas acumuladas de óbito após a HSA ao longo do tempo: dia 1: 25-30%; semana 1: 40-45%; primeiro mês: 50-60%; sexto mês: 55-60%; ano 1: 65% e ano 5 após HSA: 65-70%. ¹⁵ Se incluirmos os pacientes que morrem antes do atendimento médico, 43% de todos os pacientes com HSA morrem sem se recuperar do sangramento inicial. Destes, 74% morrem nas primeiras 24h, 7% em 2-3 dias, 12% em 4-7 dias, 5% na segunda semana, 1% na semana 3 e 1% em 3 semanas após o primeiro sangramento. ¹⁵

A incidência geral de HSA é de cerca de 6,1 por 100.000 pessoas, com ampla variação em alguns países, chegando até a 28 por 100.000 no Japão. ⁵ O prognóstico é influenciado por fatores relacionados às intervenções terapêuticas e por múltiplos fatores não modificáveis que podem resultar em vasoespasm, hidrocefalia, isquemia cerebral tardia (ICT) e outras complicações. ^{4,15} O risco cumulativo de ressangramento 6 meses após a HSA, caso não haja tratamento, é de 50%, e cerca de 30% morrerão. ¹⁵ O risco de ressangramento diminui para 3% ao ano durante os próximos 10 anos, com 2/3 desses sangramentos tardios levando à morte. ¹⁵ O tratamento definitivo do aneurisma com sua exclusão da circulação cerebral é o único tratamento efetivo para prevenir esta ocorrência. ⁵

O tratamento endovascular dos aneurismas é hoje um tratamento consagrado e tem se tornado cada vez mais reconhecido, ⁵ desde a invenção de *coils* (micromolas ou microespirais de platina) destacáveis por Guglielmi *et al.*, em 1991. ¹⁸ Após o *International Subarachnoid Aneurysmal Trial* (ISAT) de 2005, o primeiro estudo randomizado multicêntrico comparando clipagem microcirúrgica e embolização endovascular, ¹⁹ o método cresceu e a tendência é de se tornar a principal modalidade no tratamento do aneurisma cerebral. No entanto, ainda há debates e controvérsias sobre qual modalidade de tratamento deve ser escolhida para determinado aneurisma intracraniano, considerando a

localização e morfologia do mesmo, e a condição do paciente. ⁵ No ISAT, ¹⁹ as taxas de incapacidade e de mortalidade em 1 ano após o tratamento foram de 24% no grupo de embolização versus 31% no grupo de cirurgia. Acredita-se que as principais razões para maior mortalidade no grupo cirúrgico (22% versus 16%) sejam o maior tempo de internamento e mais alta taxa de complicações, como epilepsia. ¹⁷ No entanto, a taxa de ressangramento foi maior no grupo de embolização (2,9% x 0,9%), principalmente relacionada a casos com proporção desfavorável entre os tamanhos do domus e do colo do aneurisma, com maior resultado de tratamento incompleto. Além disso, aneurismas muito pequenos (menores que 3 mm) foram associados à falha no tratamento. ¹⁷

Durante um período de 29 anos (de 1973 a 2002), a taxa de mortalidade diminuiu em cerca de 17%, e a possibilidade de recuperação de um estado independente aumentou 1,5% ao ano. ⁵

A letalidade e o resultado funcional após a HSA são determinados pela gravidade do sangramento inicial, que se traduz em grau clínico ruim [(pontuação na escala de Hunt Hess (HH) 4 ou 5, particularmente naqueles pacientes com escala de coma de Glasgow (GCS) \leq 4)]. ⁵ Outra variável muito importante é a idade, com uma letalidade três vezes maior em octogenários comparada a adultos jovens. ⁵ Outros determinantes são localização e tamanho do aneurisma, história de HAS e consumo abusivo de álcool. Todos esses fatores foram relatados independentemente da gravidade da HSA para predizer o desfecho. ⁵ Além disso, em uma grande metanálise, foi relatado que o tabagismo aumenta o risco de ICT. ²⁰ A possibilidade de mau prognóstico aumenta também devido aos seguintes parâmetros: a) eventos associados à doença (por exemplo, ressangramento, vasoespasmos, hidrocefalia); b) fatores associados ao tratamento (complicações cirúrgicas ou endovasculares); e c) complicações associadas ao repouso prolongado no leito. ¹⁵ A própria ruptura do aneurisma pode causar hiperglicemia de estresse, complicações cardiopulmonares e um estado pró-trombótico, que, independentemente da gravidade do sangramento ou da síndrome metabólica, podem elevar o risco de desfecho desfavorável. O resultado após a HSA é provavelmente determinado por múltiplos fatores independentes. ¹⁵

O papel dos biomarcadores tem sido tema de pesquisas. ⁵ Alguns estudos sugerem que os níveis de catecolaminas no líquor estão elevados em pacientes

que evoluem com incapacidade ou mortalidade precoces.⁵ Mau resultado tem sido associado também com o aumento da proteína S100 sérica.¹⁵

Não há muitos dados sobre a qualidade de vida relacionada à saúde após a HSA, que pode ser notavelmente reduzida em comparação com a população normal. Sexo feminino, HSA grave, incapacidade funcional, depressão, menor nível de escolaridade e ausência de cônjuge estável foram preditores independentes de pior qualidade de vida após a HSA.¹⁵

3.2 Desordens Graves de Consciência

DGC compreendem 3 estados neurológicos críticos: o coma, a síndrome da vigília indiferente (SVI) e o estado minimamente consciente (EMC).²¹ No coma, o paciente encontra-se em um estado profundo de inconsciência, com ausência de abertura ocular e de qualquer reação com o meio.²¹ Apenas mantém dados vitais e reflexos. Na SVI, popularmente conhecido como estado vegetativo (atualmente o uso do termo é desaconselhado pelas entidades, devido à carga pejorativa), não há evidência comportamental de consciência, acompanhada por ciclos de sono-vigília.²² O EMC é uma desordem de consciência caracterizada pela relativa preservação das redes integrativas do cérebro, em que há pelo menos um sinal comportamental claramente discernível de consciência, mesmo que intermitente, do eu e/ou do ambiente ao redor.^{13,23} Para ascender da SVI até o EMC, é necessária uma demonstração confiável de comunicação interativa e uso funcional de objetos.¹⁰ Em um nível inferior ao coma se encontraria a morte encefálica e, superior ao EMC, estaria o paciente com sua consciência recuperada.²¹ A “consciência consciente” é o produto de experiências sensoriais e subjetivas demonstrando a interação entre o ambiente e o estado mental de um indivíduo.¹⁰ A figura 1 ilustra, de forma esquemática, todos esses “degraus” da consciência.

Em geral, após uma lesão encefálica muito grave, o primeiro estágio em que o paciente se encontra é o de coma, que geralmente dura pouco tempo.²¹ As possibilidades são ele evoluir para morte encefálica e óbito, ou então para uma SVI. O período em que permanecerá em SVI é extremamente variável, a depender da injúria inicial e dos recursos de saúde disponíveis para

recuperação, podendo permanecer em estado vegetativo persistente de forma definitiva, ou então evoluir para uma recuperação neurológica; essa pode ser parcial ou total, apenas motora ou envolvendo a consciência e funções cognitivas superiores.²¹ Depois disso, esse paciente poderia emergir para um EMC, em que começaria a contactar com o meio pela primeira vez.²¹ E, se progredir ainda mais para a reabilitação cognitiva superior, poderá restabelecer novamente suas capacidades mentais superiores executivas, de comunicação, atenção, memória, intelecto, etc.²¹



Figura 1 – Ilustração esquemática mostrando as 3 desordens graves de consciência em estágio progressivo de acordo com o status neurológico, e que são alvo de interesse desta pesquisa clínica.²¹

Autoria: Luana Antunes Maranhã Gatto

Déficits cognitivos persistentes podem ser categorizados em 1 dentro de 3 domínios gerais: velocidade de atenção e processamento / memória / e funções executivas.²⁴ Sugere-se que a patogênese subjacente do EMC seja um prejuízo da transmissão monoaminérgica.^{13,25} A etiologia das SVI é heterogênea, incluindo uma lesão mais difusa, como anóxia na parada cardíaca,

e lesão multifocal, que pode ocorrer no TCE ou AVC ^{13,25} ou por diferentes etiologias (por exemplo: isquemia, hipóxia, infarto, sangramento ou infecção). ¹⁴

3.3 A Dopamina

Com fórmula molecular C₈H₁₁NO₂, a dopamina é uma catecolamina que atua como neurotransmissor e como neuromodulador. ²⁴ Artigos sobre intervenções farmacológicas em desordens graves de consciência após lesão cerebral estão cada vez mais frequentes na literatura médica.

Existe uma hipótese que liga as DGC ao esgotamento de neurotransmissores dependentes de oxigênio baseados em dois eixos bioquímicos: o eixo dos aminoácidos [glutamato e gama amino-butírico (GABA)] e o eixo monoamino (dopamina, noradrenalina e serotonina). ²⁵ Após uma lesão cerebral, ocorre no cérebro uma onda de aminoácidos como resposta imediata, incluindo glutamato, GABA e outros. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro, e inibidor de GABA. ⁴ Receptores do tipo NMDA são um tipo de receptores ionotrópicos excitatórios de glutamato, ¹⁰ e sua ativação excessiva causa transporte de cálcio para os neurônios, causando assim excitação neuronal ⁴ – e, em excesso, uma resposta tóxica por excitotoxicidade.

10

Após uma injúria cerebral grave, há um domínio de resposta inibitória no cérebro tornando-o suprimido e levando à perda de consciência, o que reduz a necessidade de oxigênio. ²⁵ Com o tempo, o GABA esgota-se pelo aumento de seu uso e de sua liberação do cérebro para a corrente sanguínea. Se em algumas regiões do cérebro esse neurotransmissor não for restaurado suficientemente, ocorrerá uma resposta secundária, com seus receptores hipersensíveis a ele, de modo que os níveis diminuídos de GABA possam manter seu efeito supressor. ²⁵ Isso explica por que agentes como o Zolpidem, um hipnótico com alta afinidade pelos receptores GABA A, consegue “quebrar” alguns distúrbios prolongados da consciência, como a SVI, em alguns pacientes. ²⁵ Como já dito, os sistemas monoamínicos, incluindo a dopamina, além dos aminoácidos acima (glutamato e GABA), são essenciais para a função motora e a cognição. Acredita-se que o comprometimento da consciência seja causado

por seu esgotamento ou supressão nas áreas do cérebro onde atuam.²⁵ A hipótese de que o esgotamento dessas substâncias químicas cerebrais pode ter um papel fundamental nas DGC suportam os relatos de despertares bem-sucedidos após terapias baseadas em aminoácidos e monoaminas.²⁵

A dopamina representa um sistema de sinalização único dentro do SNC porque atua tanto como neurotransmissor quanto como neuromodulador.²⁴ Além disso, os receptores de dopamina são abundantemente expressos em regiões cerebrais como o córtex frontal e o *striatum*, que são importantes para as funções cognitivas. O hipocampo, que também é importante para funções cognitivas, não possui alta expressão de receptores dopaminérgicos, mas depende da atividade dopaminérgica para modular as funções.²⁴

Pesquisas e investigações na Doença de Parkinson têm mostrado também que o sistema nigrostriatal disfuncional afeta outras funções cognitivas, como memória, funções executivas e atenção.²⁴

Vias dopaminérgicas ascendentes do SNC podem ser divididas em dois sistemas predominantes: (1) a via nigrostriatal (da substância negra ao *striatum*), e (2) a via mesocorticolímbica (área tegmental ventral projetando-se para o córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e núcleo accumbens).²⁶ Acredita-se que projeções da via mesocorticolímbica estejam envolvidas na modulação da consolidação da memória, motivação e adição de drogas.²⁶ Alterações na liberação de dopamina no sistema mesocorticolímbico estão associadas a distúrbios neuropsiquiátricos, agitação, estresse e vícios.²⁶ O sistema nigrostriatal é predominantemente associado com movimentos voluntários, mas tem se demonstrado ser importante para eventos comportamentais incluindo processos de recompensa e aquisição de linguagem espacial e memória.²⁶

Três das 4 principais vias dopaminérgicas no cérebro são o alvo farmacológico que serve de base teórica para todo esse conceito:¹⁰

- a) A via mesolímbica, envolvida na aprendizagem, motivação e memória;¹⁰
- b) A via nigrostriatal, associada à iniciação e velocidade do movimento;¹⁰
- c) A via mesocortical, envolvida na motivação ou ativação, planejamento e organização temporal, além do tônus cortical e atenção.¹⁰

A via tuber-infundibulum regula a secreção de prolactina, de modo que essa via não é atualmente considerada envolvida na normalização cognitiva.¹⁰

3.4 A Amantadina

Hidrocloridato de Amantadina, um medicamento derivado da adamantina, foi introduzido na década de 1960 para o tratamento do vírus influenza A. ^{9,10} Enquanto foi perdendo sua importância no tratamento antiviral, a Amantadina tornou-se frequentemente usada no tratamento da Doença de Parkinson, a segunda doença neurodegenerativa mais comum em todo o mundo (atrás do Alzheimer). ^{10,14,26} Possui nível C de evidência para discinesia da marcha e controle de impulsos no Parkinson, ²⁶ e é liberado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da doença de Parkinson, para sintomas extrapiramidais induzidos por medicamentos e para tratamento e profilaxia da gripe A. ¹⁰ No entanto, pode ser usada alternativamente na Coreia de Huntington, na fadiga relacionada à esclerose múltipla, na depressão, na disfunção sexual secundária a inibidores seletivos da recaptação de serotonina, na dor neuropática, no transtorno obsessivo-compulsivo e em soluços. ¹⁰

Seu mecanismo de ação ainda não é completamente compreendido, mas se propõe que aja como um antagonista do receptor não-competitivo de NMDA, com efeitos glutamatérgicos antagonísticos. ^{10,14} Possui efeitos agonistas dopaminérgicos indiretos no nível dos receptores pré-sinápticos, ^{10,12} aumentando a síntese de dopamina no *striatum*, aumentando sua liberação e bloqueando sua recaptação. ^{13,14,24,25} Suficientes níveis de dopamina nas sinapses são necessários para um grande número de funções fisiológicas, incluindo o controle dos movimentos, emoções, motivação e processos cognitivos. ^{14,24}

Seu composto orgânico é o 1-adamantilamina 1-aminoadamantano. ¹⁰ A figura 2 demonstra a atuação da Amantadina de forma esquemática em uma sinapse. ²⁶

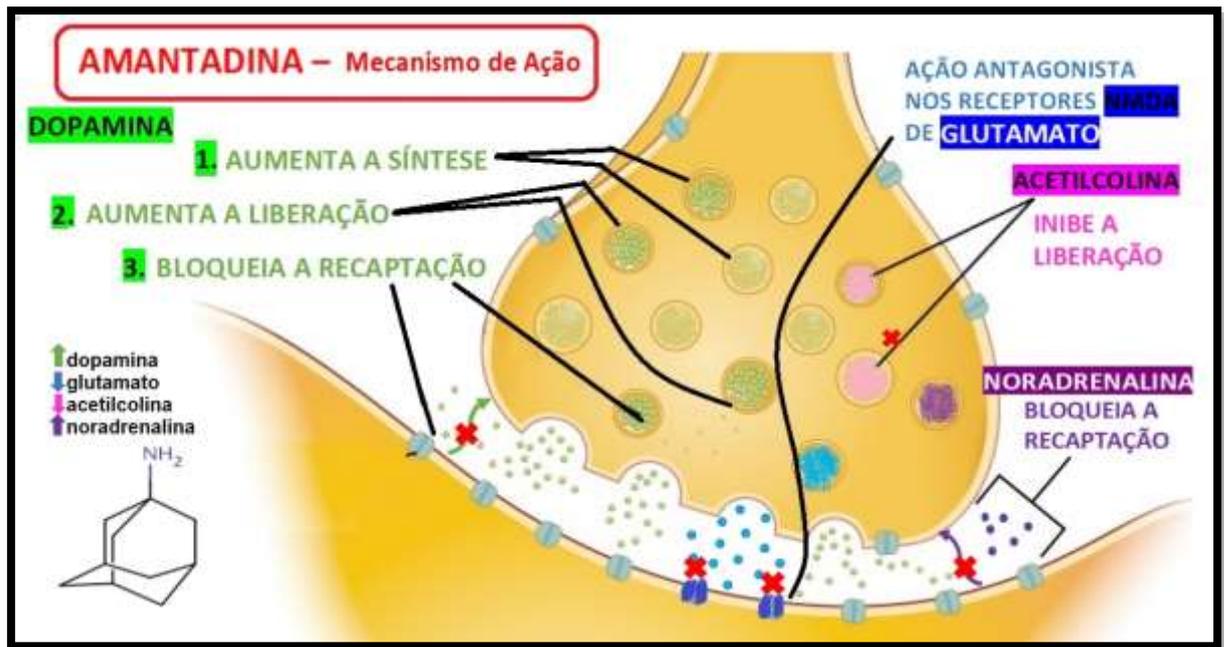


Figura 2 – Ilustração esquemática mostrando os locais de ação da Amantadina na sinapse. Cada mecanismo com um determinado neurotransmissor ocorre em neurônios específicos de localizações distintas do sistema nervoso central. Ela demonstra que, embora o exato mecanismo de ação da Amantadina seja desconhecido, as vias finais de sua ação, em termos de neurotransmissores, tenham efeitos: 1) dopaminérgicos; 2) anti-glutamatérgicos; 3) anticolinérgicos; 4) noradrenérgicos. ¹⁰

Autoria: Luana Antunes Maranhã Gatto

A HSA está associada à lesão cerebral induzida pela liberação em excesso de glutamato. ⁴ A liberação de glutamato e a ativação do receptor de glutamato do tipo NMDA podem causar isquemia cerebral, tanto precoce quanto tardia, bem como edema cerebral nesses pacientes. ⁴ A Amantadina, como antagonista do receptor de NMDA, tem sido amplamente estudada e sua eficácia na melhora neurocognitiva após TCE foi demonstrada, ^{12,27,28} sendo alvo agora de interesse em pacientes após HSA.

Além dos mecanismos de ação conhecidos sobre os neurotransmissores, a Amantadina possui efeitos antiinflamatórios neurogênicos cerebrais, por reduzir a liberação de fatores pró-inflamatórios da microglia ativada, além de aumentar a expressão de fatores de proteção neurotróficos, protegendo os

neurônios dopaminérgicos nigroestriatais das neurotoxinas.¹⁰ Assim, alguns autores acreditam que o antagonismo do NMDA com seus efeitos antiexcitotóxicos por redução glutamatérgica não são críticos para os efeitos neuroprotetores ou neurofaciliadores da Amantadina e, em vez disso, que a neuroproteção resulta da supressão da inflamação e/ou elevação dos níveis da dopamina.¹⁰

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

A presente pesquisa é resultado de uma parceria entre duas instituições: o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e o Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (HUUCPR). Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas na Plataforma Brasil pelo número de processo 25930219.3.0000.0068, e publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) com o número RBR-6789t4.

Trata-se de uma análise prospectiva, durante pouco mais de 4 anos, de pacientes que sofreram ruptura de aneurisma intracraniano e foram tratados no HCFMUSP e no HUUCPR. Ao fim do seu tratamento, esses pacientes acabaram ficando com alguma desordem grave de consciência e, entre 30 e 180 dias após o ictus, foram randomizados em bloco para receberem ou Amantadina ou placebo durante 6 semanas.

As características epidemiológicas e de comorbidades dos pacientes foram analisadas, como idade, sexo, tabagismo, HAS, diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DSL) ou outras comorbidades relevantes. Além disso, também foram levantados os dados específicos quanto ao aneurisma e à HSA: pontuações nas escalas de HH, Fisher e *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS); topografia e tipo do aneurisma. Também analisamos estatisticamente dados quanto ao tratamento e quanto às complicações da doença de base: a) se houve necessidade de derivação ventricular externa (DVE) de urgência, prévia ao tratamento definitivo do aneurisma; b) se o tratamento definitivo do aneurisma foi aberto, via craniotomia, ou endovascular; c) se o paciente evoluiu com hidrocefalia crônica com necessidade de derivação

ventriculoperitoneal (DVP); d) se houve sepse; e) se houve infecção do SNC; f) se houve vasoespasm; g) se houve isquemia; h) se houve morte.

Vasoespasm foi considerado apenas aquele com repercussão clínica, estando associado à confirmação angiográfica e/ou aos índices de Lindegaard pelo Doppler Transcraniano.

Hidrocefalia foi considerada através do índice de Evans acima de 0,3, acompanhada de sinais e sintomas compatíveis.

As análises quantitativas específicas do estudo clínico englobaram pontuações dentro de algumas classificações, a saber: GCS, RDRS, CRSR, mRS e GOS. A pontuação de GCS foi registrada apenas no início da intervenção, também sendo analisado o *timing* de início da mesma (em dias). RDRS e CRSR foram pontuados tanto no início quanto ao fim de cada uma das 6 semanas da intervenção. GOS e mRS foram pontuados apenas em 3 e 6 meses após o ictus.

A escala de Glasgow foi utilizada apenas como parâmetro de início de tratamento, mas não para acompanhamento. GCS é uma escala de ordem neurológica bastante confiável para medir e avaliar o nível de consciência baseada em três parâmetros: abertura ocular, resposta motora e resposta verbal.²⁹ Apesar de ter sido inicialmente lançada para pessoas que tenham sofrido TCE, é aplicada para outras situações que não o trauma devido à sua praticidade e confiabilidade, para condições médicas gerais [desde o Pronto Socorro à Unidade de Terapia Intensiva (UTI)], e também em pesquisas científicas.²⁹ A pontuação varia entre 3 e 15, auxiliando na decisão da conduta e quanto ao prognóstico. Quanto maior pontuação, melhor o nível de consciência do paciente.²⁹

Rappaport's Disability Rating Scale (RDRS) foi uma das duas escalas utilizadas para acompanhamento semanal durante a intervenção. É uma escala de zero a 29 pontos que aborda vários itens durante os estágios de recuperação neurológica, para documentar o progresso de pacientes com TCE grave, do coma à reintegração comunitária – mas que também pode ser aplicada a outras situações que não o trauma.³⁰ Ela avalia 8 áreas de funcionamento em 4 categorias: 1) consciência (abertura ocular, resposta verbal, resposta motora); 2) capacidade cognitiva (alimentação, banho, higiene); 3) dependência de terceiros; 4) “empregabilidade” (poder retornar ao seu emprego).³⁰ Zero significa nenhuma incapacidade e 30 seria morte.³⁰ As pontuações até 29 conseguem

subclassificar esse grau de incapacidade como: leve / parcial / moderado / moderadamente severo / severo / extremamente severo / vegetativo / extremamente vegetativo.³⁰ O preenchimento dessa escala dura em torno de 5 a 30min, dependendo da curva de aprendizado.¹¹

O *Coma Recovery Scale-Revised* (CRSR) foi a outra maneira de avaliar clinicamente a intervenção durante as 6 semanas. Ela também é uma escala de recuperação do coma, como já diz o próprio nome em inglês, usada para avaliar pacientes com um distúrbio de consciência. Possui o destaque de diferenciar entre SVI e EMC, além de monitorar a emergência do EMC. Além do TCE, pode ser aplicado para pacientes com AVC e tumor cerebral.³¹ Ela é composta por 23 itens, agrupados em 6 subescalas: 1) Auditivo 2) Visual 3) Motor 4) Oromotor 5) Comunicação 6) Excitação. A pontuação mais baixa em cada subescala representa a atividade automática / reflexa; a mais alta representa comportamentos mediados por estímulos voluntários / cognitivos. O escore total varia entre 0 (pior) e 23 (melhor).³¹ Essa avaliação leva aproximadamente 25 minutos para ser concluída.³¹ Os escores totais das escalas de RDRS e CRSR possuem correlação estatisticamente significativa, o que indica validade simultânea aceitável.³¹

Para o desfecho após 3 e 6 meses, utilizamos as escalas mRS e GOS. A escala de mRS é uma medida padronizada que descreve o grau de incapacidade neurológica. É a medida mais estabelecida para descrever comprometimento neurológico em estudos clínicos, com grande confiabilidade interobservador.³² A escala varia de zero a 6, sendo zero o paciente que se recuperou totalmente e, 6, o paciente que faleceu. As demais pontuações descrevem variados graus de sequelas neurológicas, com seus graus de capacidade para realizar atividades cotidianas e de dependência de cuidados de terceiros.³²

GOS, assim como mRS, também tem como objetivo avaliar o nível de incapacidade do paciente de forma global e, conseqüentemente, seu nível de dependência funcional. Ambas as escalas focam avaliações a médio e longo prazo após o evento inicial que causou a lesão cerebral.³² GOS foi lançada para pacientes que sofreram TCE, enquanto mRS é mais direcionada para paciente pós AVC.³² Em GOS, a pontuação vai de 1 a 5, sendo 1 a morte e 5 o melhor desfecho, com o paciente capaz de reincorporar-se à vida normal.³²

Morte também foi analisada após 3 e 6 meses do ictus nesta pesquisa.

A randomização era realizada em bloco, com tabelas de números aleatórios para Amantadina ou placebo, através de um site gerador de sorteios randomizados.³³ Após sorteio, um “kit” de tratamento era preparado com o número de comprimidos divididos por semanas, e entregue ao cuidador / familiar no ambulatório – ou à Enfermagem, caso o paciente se encontrasse ainda internado. A inclusão no estudo só ocorria mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado em cada instituição pelo seu Comitê de Ética em Pesquisas.

Amantadina ou placebo eram aumentadas progressivamente ao longo das semanas, desde que toleradas pelo paciente, segundo o esquema abaixo descrito na Tabela 1 (o que dava, para cada paciente, um total de 126 comprimidos até o fim da intervenção). Possíveis efeitos colaterais eram descritos. Se um potencial efeito adverso moderado do medicamento fosse identificado posteriormente, as doses eram mantidas sem aumento subsequente. No entanto, seguindo os padrões de boas práticas clínicas para pesquisa, todos os potenciais efeitos adversos dos medicamentos foram relatados.

Tabela 1 – Posologia dos comprimidos (Amantadina ou placebo) durante as 6 semanas de intervenção.

FORMA DE ADMINISTRAÇÃO	PERÍODO
100mg pela manhã	1º ao 7º dia
100mg 12/12h	8º ao 14º dia
150mg 12/12h	15º ao 21º dia
200mg 12/12h	22º ao 42º

Fonte: a autora.

Ambos foram custeados por orçamento próprio da autora, podendo cada instituição receber patrocínio ou doações. A Amantadina no Brasil só existe na forma de comprimidos, imitados pelos placebos na Farmácia de Manipulação da

PUCPR. Portanto, esse foi um fator limitador e, por isso, critério de exclusão: pacientes que possuíam como única via de administração medicamentosa e nutricional a parenteral (endovenosa) deveriam ser excluídos do trabalho. Assim, a administração tanto dos comprimidos de Amantadina quanto de placebo se deu de acordo com a melhor via para cada paciente (oral, via sonda nasogástrica, sonda nasoenteral, gastrostomia ou jejunostomia).

A intervenção poderia ser já iniciada enquanto o paciente ainda se encontrava internado e, portanto, ministrado pela Enfermagem hospitalar, sendo continuado e concluído em domicílio pelos familiares ou cuidadores caso o paciente recebesse alta; ou também ser proposto ambulatorialmente após análise dos critérios de indicação. Os familiares e/ou responsáveis que os acompanhavam nas consultas ambulatoriais recebiam os medicamentos e eram orientados quanto à posologia e forma de administração adequadamente. De qualquer forma, ao fim de cada semana de uso de Amantadina ou placebo, o paciente era avaliado e pontuado com as escalas propostas – se internado, isso ocorria à beira de leito; se já recebera alta, deveria comparecer novamente no ambulatório para esse fim. Essa avaliação era feita por um médico externo à pesquisa e cego quanto ao medicamento. No HUCPUCPR, essa avaliação era realizada pelos residentes de Neurocirurgia de terceiro a quinto anos. No HCFMUSP, era realizada pelo médico *Fellow* de Cerebrovascular.

4.1 Critérios de inclusão:

- O início do tratamento deveria ser a partir de 30 até 180 dias após a ruptura do aneurisma intracraniano.
- Os pacientes já necessitariam estar definidos com sequelas neurológicas severas após terem concluído tratamento de todas as complicações agudas relacionadas à HSA como:
 - HIC
 - Hidrocefalia
 - Infecções
 - Vasoespasmo
 - Convulsões
 - Ou quaisquer condições que justifiquem alteração do nível de consciência.

- Eles deveriam estar com GCS entre 3 e 11, desde que preenchendo critérios para desordem grave de consciência (coma, síndrome da vigília indiferente ou estado minimamente consciente).
- A idade mínima era de 18 anos, não havendo limite de idade.
- Não havia critérios de exclusão quanto a:
 - Sexo
 - Raça
 - Classificações de Hunt Hess, Fisher, WFNS
 - Topografia do aneurisma
 - Tipo do aneurisma (sacular, dissecante, fusiforme, infeccioso, blister)
 - Modalidade do tratamento definitivo do aneurisma (se microcirurgia para clipagem, *wrapping*, endovascular com coils, stent, balão ou uma combinação dos anteriores).

4.2 Critérios de exclusão:

- Status neurológico prévio ruim (mRS > 2) – porque prejudicaria a avaliação de desordem de consciência tanto comparando com o basal dos demais, quanto com a melhora em relação ao seu basal.
- Única via de administração do paciente parenteral (endovenosa) – porque não existe Amantadina na apresentação endovenosa no Brasil.
- Pacientes com crises convulsivas sem controle (tanto para início de tratamento quanto seu desenvolvimento durante a intervenção) – pelo risco do efeito colateral *epilepsia* com a Amantadina.
- Pacientes com cardiopatias prévias – pelo risco do efeito colateral *arritmia ventricular* com a Amantadina.
- Expectativa de vida menor que 1 ano por qualquer doença – porque o desfecho primário consiste na avaliação em 6 meses.

4.3 Análise Estatística

Quanto à análise estatística, dados categóricos foram descritos como frequência (porcentagem válida). A normalidade da distribuição de dados contínuos foi aferida com teste de Shapiro-Wilk. Dados normalmente distribuídos foram apresentados como média (desvio padrão) e dados sem distribuição

normal foram apresentados como mediana (distância interquartil). Para análise de dados contínuos, foram empregados testes T ou Mann-Whitney, a depender da normalidade. Diferenças em dados categóricos foram avaliadas com testes qui-quadrado. A associação entre o tratamento e desfechos funcionais foi avaliada com regressões logísticas ordinais. Todas as análises foram feitas em R (*R Foundation for Statistical Computing*; Viena, Austria, 2021).

Uma análise de segurança ("*interim analysis*") para medir eficácia, insegurança ou futilidade foi realizada quase ao fim dessa série, às vésperas da qualificação desta tese.

5 RESULTADOS

A aplicação da fase prática da pesquisa e coleta de dados durou 43 meses, entre fevereiro/2020 a setembro/2023. Foram incluídos 37 pacientes, sendo que 20 deles receberam Amantadina (54%) e, 17 (46%), receberam placebo. Todos os comprimidos de placebo foram manipulados sob financiamento próprio da autora junto à Farmácia de Manipulação da PUC-PR. Quanto à Amantadina, conseguimos doação de amostras grátis suficientes para toda a pesquisa do medicamento Mantidan[®], pelo laboratório Momenta.

Dos 37 pacientes, 24 eram mulheres (64,86% do total) e 13 (35,13%) eram homens. A média de idade foi de 59,56 anos, variando de 28 a 81 anos de idade. Quanto às comorbidades, 24/37 pacientes eram hipertensos (64,86%), 22/37 eram tabagistas (59,45% do total), 12/37 eram dislipidêmicos (32,43%) e 11/37 (29,72%) eram diabéticos.

O HH médio foi de 2,81 (moda de 18 pacientes com HH 2), sendo a média de 2,95 no grupo da Amantadina e de 2,64 no grupo placebo. O Fisher médio de toda a amostra foi de 3,48 (moda de 22 pacientes com Fisher 4), com média de 3,29 no grupo placebo e de 3,65 no braço da Amantadina. A média de pontuação do WFNS foi de 2,64.

Essas características epidemiológicas, além das condições clínicas e radiológicas de admissão dos pacientes, são pormenorizadas na Tabela 2. Ela mostra que, apesar de no grupo da Amantadina haver um pouco mais de mulheres, elas serem discretamente mais velhas, terem um pouco mais

comorbidades e terem sido admitidas com piores classificações clínicas e radiológicas na admissão, o número amostral pequeno não permitiu um p-valor com diferença significativa.

Nenhum paciente precisou ser excluído por doença terminal ou por possuir apenas via enteral como único acesso para a medicação. Três pacientes foram excluídos por terem mRS > 2.

Quanto à topografia dos aneurismas, eles se distribuíram nas seguintes localizações: 10 em artéria comunicante anterior; 9 no segmento comunicante da artéria carótida interna (comumente chamados de aneurismas de artéria comunicante posterior); 8 de artéria cerebral média; 3 de topo da artéria basilar; 3 de segmento oftálmico da artéria carótida interna; 2 de artéria cerebelosa póstero-inferior (PICA); 1 de bifurcação terminal da artéria carótida interna; 1 de artéria pericalosa. Todos eram saculares, com exceção de 1 dissecante de PICA.

No grupo da Amantadina, 3 pacientes foram caracterizados como tendo “outras comorbidades relevantes”. Uma paciente, que coincidentemente era a mais idosa da amostra, possuía história recente de câncer de mama; porém não foi excluída da pesquisa uma vez que o câncer havia sido tratado e estava em remissão. Duas pacientes tiveram diagnóstico angiográfico de displasia fibromuscular, até então assintomática, mas cuja condição mereceu registro em função de potenciais complicações associadas ao tratamento endovascular que ambas receberam (e que acabaram não ocorrendo).

Já no braço do placebo, 4 foram os pacientes caracterizados com “outras comorbidades relevantes”: duas delas eram mulheres com obesidade mórbida; e dois homens tinham história de vício (um deles etilista e o outro de abuso de drogas ilícitas). Essa condição foi registrada em função de provável reserva cerebral baixa em dependentes químicos, com possível desempenho cognitivo pior quando de uma lesão cerebral.

DVE de urgência foi necessária em 12 dos 37 pacientes da série (32,43%), ainda antes do tratamento definitivo, tendo isso ocorrido na metade de todo o grupo da Amantadina e em apenas 2 dos 17 pacientes do grupo controle (11,76%) ($p = 0,01$). Apenas 3/37 pacientes (8,1%) se tornaram shunt-dependentes por hidrocefalia crônica na evolução, com uso de derivação ventriculoperitoneal, sendo 1 do grupo da Amantadina e 2 do grupo placebo.

Quanto ao tratamento definitivo de seu aneurisma roto, em mais da metade dos pacientes da pesquisa o método escolhido foi o endovascular: 25/37 (67,56%) contra 12/37 (32,43% do total) dos pacientes submetidos a tratamento microcirúrgico através de clipagem. A proporção da modalidade de tratamento foi estatisticamente semelhante entre os grupos: 6/20 (30%) e 6/17 (35,29%) de cirurgias abertas, contra 14/20 (70%) e 11/17 (64,7%) de embolizações nos grupos de Amantadina e placebo, respectivamente, embora o grupo que recebeu placebo tenha sido submetido um pouco mais ao tratamento endovascular.

Complicações cirúrgicas foram relatadas em 4 pacientes (10,8%), sendo todas rupturas intraoperatórias do aneurisma resolvidas: 3 endovasculares e 1 em craniotomia.

A maioria dos pacientes (30/37) apresentou vasoespasmos (81,08%), sendo 16/20 do grupo da Amantadina (80%) e 14/17 (82,35%) do grupo placebo. ICT (secundária ao vasoespasmos e/ou a outros vários fatores predisponentes a tal condição) ocorreu em 27/37 dos pacientes ou 73% da amostra (16/20 na Amantadina e 11/17 no placebo). Aparentemente, no grupo placebo havia mais vasoespasmos proporcionalmente, porém menos pacientes acabaram evoluindo para ICT. Esses dados, entretanto, também não atingiram p-valor significativo.

Sepse foi um fator agravador em 22/37 pacientes (59,45%), sendo 9/20 na Amantadina (45%) e 13/17 (76,47%) no grupo controle ($p = 0,05$). Outra complicação foi a infecção de SNC, em 5/37 da série (13,51%) ou 4/20 (20%) da Amantadina e 1/17 (5,88%) do placebo ($p = 0,21$).

Todos esses dados quanto ao tratamento e complicações da HSA são também sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características basais da população estudada (epidemiologia, tratamento e complicações da HAS).

	Total (n = 37)	Amantadina (n = 20)	Placebo (n = 20)	p-valor
Idade	59,7 (\pm 11,4)	61,0 (\pm 9,1)	57,8 (\pm 13)	0,16
Sexo (Mulher)	24 (64,8%)	15 (75%)	9 (52,9%)	0,60
Hunt Hess	3 (1) (2,81)	3 (2) (2,95)	2 (1) (2,64)	0,23
Fisher	4 (1) (3,48)	4 (1) (3,65)	3 (1) (3,29)	0,15

WFNS	3 (1) (2,64)	3 (1,25) (2,9)	2 (1) (2,45)	0,06
Tabagistas	22 (59,4%)	12 (60%)	10 (58,9%)	1,0
HAS	24 (64,8%)	14 (70%)	10 (58,9%)	0,60
DM	11 (29,7%)	6 (30%)	5 (29,4%)	0,76
Dislipidemia	12 (32,4%)	5 (20%)	7 (41,2%)	0,60
Necessidade de DVE de emergência	12 (32,43%)	10 (50%)	2 (11,76%)	0,01
Tratamento				
Microcirurgia	12 (32,4%)	6 (30%)	6 (35,3%)	0,73
Endovascular	25 (67,6%)	14 (70%)	11 (64,7%)	
Sepse	22 (59,45%)	9 (45%)	13 (76,47%)	0,05
Infecção SNC	5 (13,51%)	4 (20%)	1 (5,88%)	0,21
Vasoespasm	30 (81,1%)	16 (80%)	14 (82,3%)	0,85
ICT	27 (73,0%)	16 (80%)	11 (64,7%)	0,30
GCS no início da intervenção	7,2 (\pm 2,3)	6,9 (\pm 2,6)	7,5 (\pm 1,8)	0,35

Fonte: a autora.

O tempo médio de início de intervenção foi de 52,91 dias, variando de 30 a 123 dias – média no grupo da Amantadina um pouco maior, de 53,05 dias, e de 52,76 dias para o grupo controle. O GCS médio de início de tratamento de ambos os grupos foi de 7,1 (moda de 7 pacientes com GCS 8). O braço da Amantadina começou com um status neurológico discretamente pior (GCS médio de início do tratamento de 6,85 contra 7,52 no grupo placebo), mas também sem diferença estatística.

A mortalidade geral foi de 10,8%. Foram 4 óbitos, sendo 3 no grupo da Amantadina e 1 no grupo placebo, e todas eram pacientes femininas. Três faleceram alguns dias após o término da intervenção, mas antes da avaliação de 3 meses de retorno após o ictus. A quarta faleceu após a avaliação de 3 meses, mas antes do retorno de 6 meses. Todas as mortes decorreram de complicações infecciosas do doente neurológico acamado. Duas pacientes haviam sido registradas com “outras comorbidades relevantes”: câncer de mama (em

remissão), sendo a paciente mais idosa da série, e a outra, com obesidade mórbida.

Realizamos análises de regressão logística tentando avaliar múltiplos preditores para o desfecho final morte, porém os resultados não ficaram muito bons, pois foram poucos os óbitos. Os intervalos de confiança ficaram muito largos e pouco significativos. Em análises mais simples, de testes de hipóteses, as variáveis associadas a óbito foram Hunt Hess ($p = 0,02$, Wilcoxon); tempo até início de tratamento ($p < 0.001$, Teste T); GCS no início da intervenção ($p < 0,001$, Wilcoxon); RDRS no início da intervenção ($p < 0,01$, Wilcoxon); CSRS no início da intervenção ($p < 0,01$, Wilcoxon). O GCS e HH são esperados. As outras mostram que pacientes piores clinicamente no começo acabaram morrendo – o que também não é inesperado. Se corrigirmos para múltiplos testes (correção de Bonferroni), o Hunt Hess deixa de ser significativo.

Durante as 6 semanas de intervenção clínica com Amantadina ou placebo, 4 pacientes apresentaram possíveis efeitos colaterais. Em nenhum deles a medicação chegou a ser suspensa, apenas sua dose foi reduzida para a da semana anterior. Esses efeitos foram: íleo paralítico em uma mulher de 50 anos, taquicardia em uma mulher de 74 anos, e 2 pacientes com crises convulsivas (mulher de 59 anos e homem de 58 anos). Todas as situações foram investigadas com exames laboratoriais e de imagem, sendo descartadas outras etiologias. Em todos os casos, houve melhora total dos sintomas com a redução de dose, permanecendo com a mesma até a conclusão das 6 semanas. Quando isso ocorreu, esses 4 pacientes estavam na 3^a, 4^a, 4^a e 6^a semana da intervenção. Após a abertura dos casos e *interim analysis*, verificamos que 2 casos manejados como possíveis efeitos colaterais faziam parte do grupo placebo: aquela com taquicardia e 1 dos 2 pacientes com crises convulsivas. O último, inclusive, tratava-se do paciente registrado como etilista em “outras comorbidades relevantes” – substrato suficiente para convulsões.

Embora não tenha mostrado nenhum efeito colateral grave, a Amantadina não trouxe superioridade clínica ou diferenças estatisticamente significativas em quaisquer comparações (dados sumarizados nas Tabelas 3 e 4) comparando a evolução da recuperação neurológica do fim da intervenção com o início. Isso não aconteceu nem durante as semanas de tratamento (Gráficos 1 e 2), como

aconteceu em outros ensaios clínicos aplicados a DGC secundárias a TCE, nem após 3 ou 6 meses (dados nos Gráficos 5 e 6).

Tabela 3 – Desfecho clínico segundo as pontuações semanais de RDRS e CRSR durante a intervenção / segundo mRS e GOS de 3 e de 6 meses após o ictus / segundo a mortalidade.

	Total (n = 37)	Amantadina (n = 20)	Placebo (n = 17)	P-valor *
RDRS no início do tratamento	24 (7)	24 (8)	24 (4,25)	0,81
RDRS semana 6	17 (9)	20 (11,5)	17 (7,75)	0,41
Diferença no RDRS	-4 (5)	-4 (5,5)	-5 (5,5)	0,47
CRSR no início do tratamento	6 (4)	5 (6)	6 (3)	0,47
CRSR semana 6	11 (10)	10 (11)	12 (5,75)	0,66
Diferença no CRSR	4 (4)	6 (4)	4 (3,75)	0,44
mRS 3 meses	5 (2)	5 (2)	4 (1)	0,96
mRS 6 meses	4 (1)	4 (2)	3,5 (1,75)	0,25
GOS 3 meses	3 (2)	2 (2)	3 (1,75)	0,42
GOS 6 meses	3 (2)	3 (2)	3 (1)	0,60
Mortalidade	4 (13,8%)	3 (20%)	1 (7,1%)	0,64

Legendas: CRSR: *Coma Recovery Scale-Revised*. GOS: *Glasgow outcome scale*. mRS: *modified Rankin Scale*. RDRS: *Rappaport's Disability Rating Scale*.

Fonte: a autora.

Tabela 4 – Resultados funcionais após 3 e 6 meses da ruptura do aneurisma no braço da Amantadina.

	Univariado			Ajustado para idade		
	OR	Intervalo de Confiança		OR	Intervalo de Confiança	
		95% Inferiores	95% Superiores		95% Inferiores	95% Superiores
mRS 3 meses						
Grupo	0,92	0,28	2,96	0,92	0,28	1,05
3-4	0,41	0,16	0,99	0,34	0,01	7,95

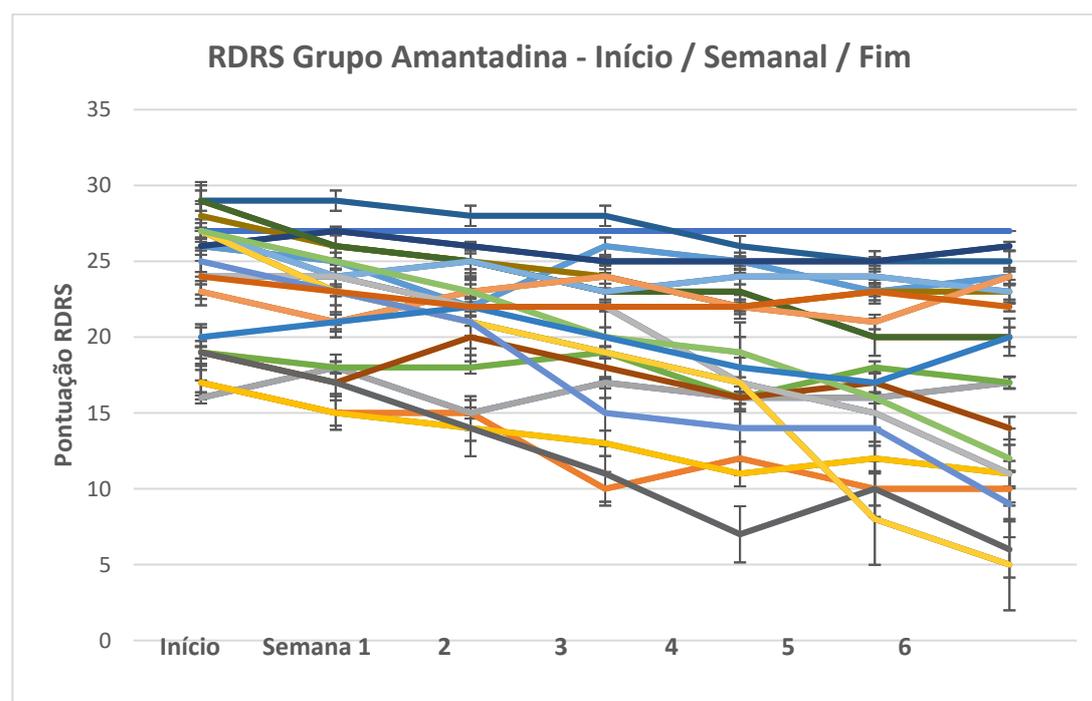
4-5	1,26	0,54	2,93	1,07	0,05	23,8
5-6	10,83	2,88	40,8	9,2	0,36	234,6
mRS 6 meses						
Grupo	1,47	0,47	4,63	1,33	0,41	4,3
1-2	0,03	0,01	0,26	0,14	0,004	5,9
2-3	0,19	0,06	0,56	0,83	0,03	22,7
3-4	0,51	0,21	1,27	2,26	0,09	59,1
4-5	1,42	0,60	3,32	6,3	0,24	166,2
5-6	4,42	1,65	11,9	19,9	0,69	573,4

Regressões logísticas ordinais de probabilidades proporcionais foram empregadas para analisar a influência da Amantadina nos resultados funcionais.

Legendas: CRSR: *Coma Recovery Scale-Revised*. GOS: *Glasgow outcome scale*. mRS: *modified Rankin Scale*. OR = *odd ratio* (razão de chances). RDRS: *Rappaport's Disability Rating Scale*.

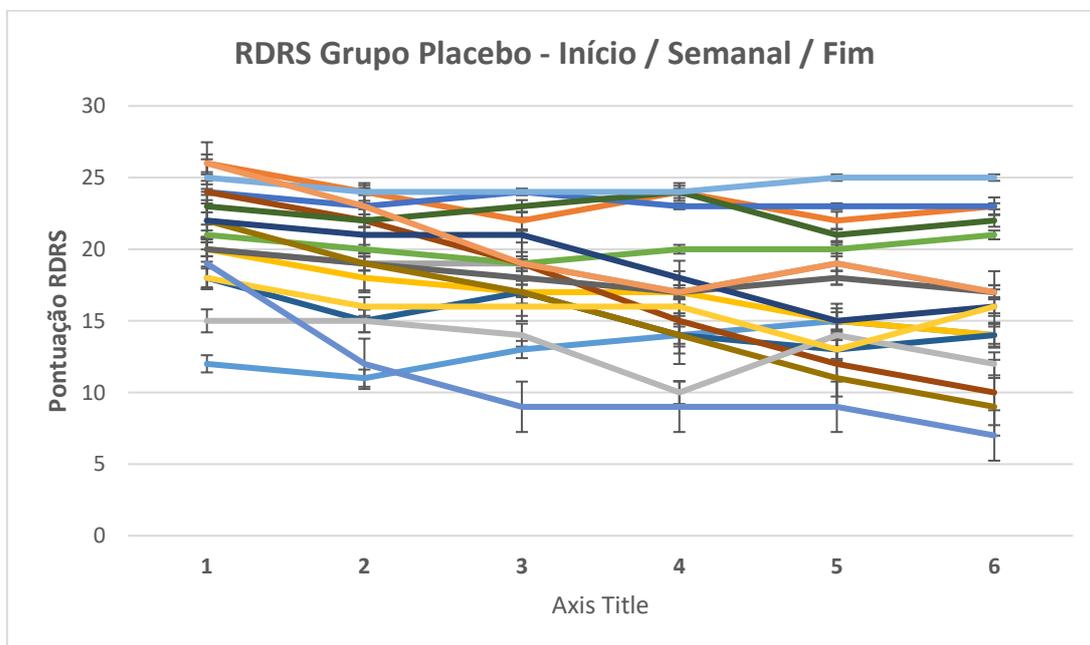
Fonte: a autora.

Gráfico 1 – Pontuações segundo o RDRS no braço da Amantadina desde o início até o fim da intervenção, incluindo as pontuações semanais.



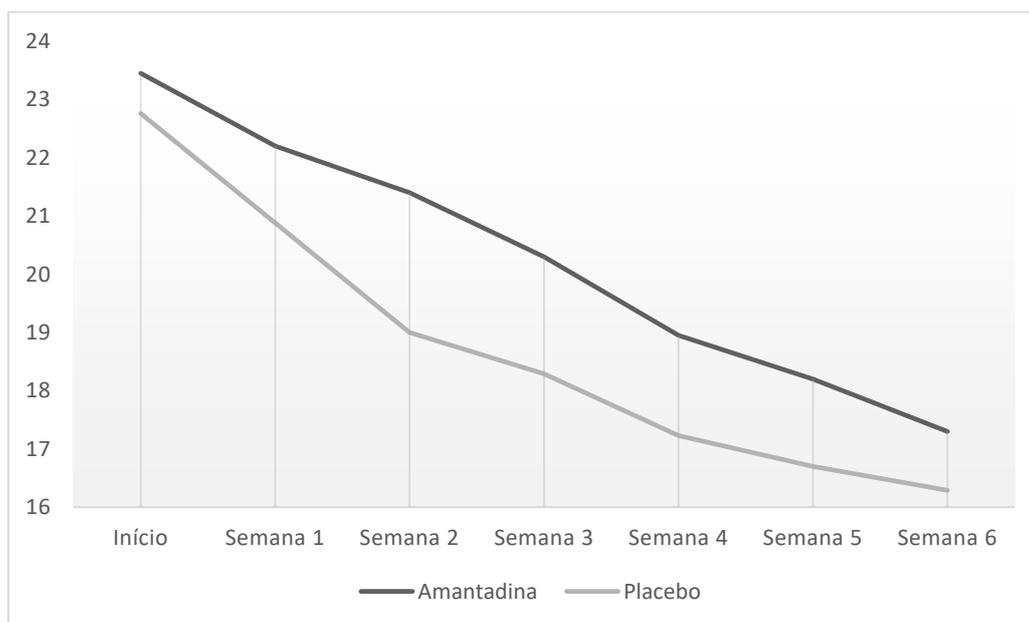
Fonte: a autora.

Gráfico 2 – Pontuações segundo o RDRS no braço do placebo desde o início até o fim da intervenção, incluindo as pontuações semanais.



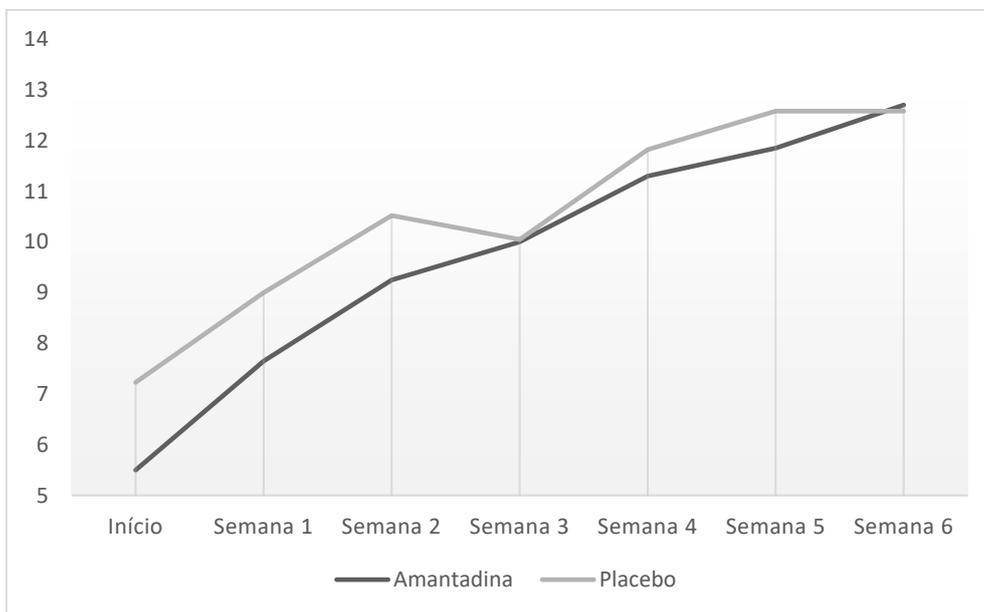
Fonte: a autora.

Gráfico 3 – Pontuações médias de RDRS nos grupos Amantadina e placebo do início ao fim da intervenção, incluindo pontuações semanais.



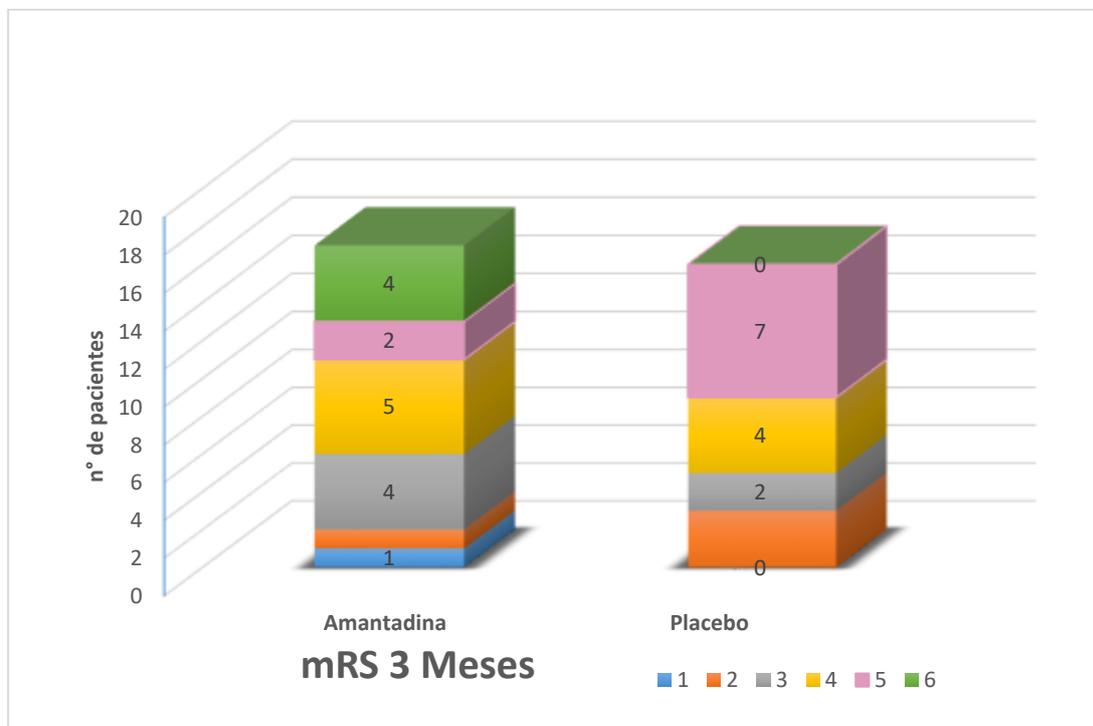
Fonte: a autora.

Gráfico 4 – Pontuações médias de CRSR nos grupos Amantadina e placebo do início ao fim da intervenção, incluindo pontuações semanais.



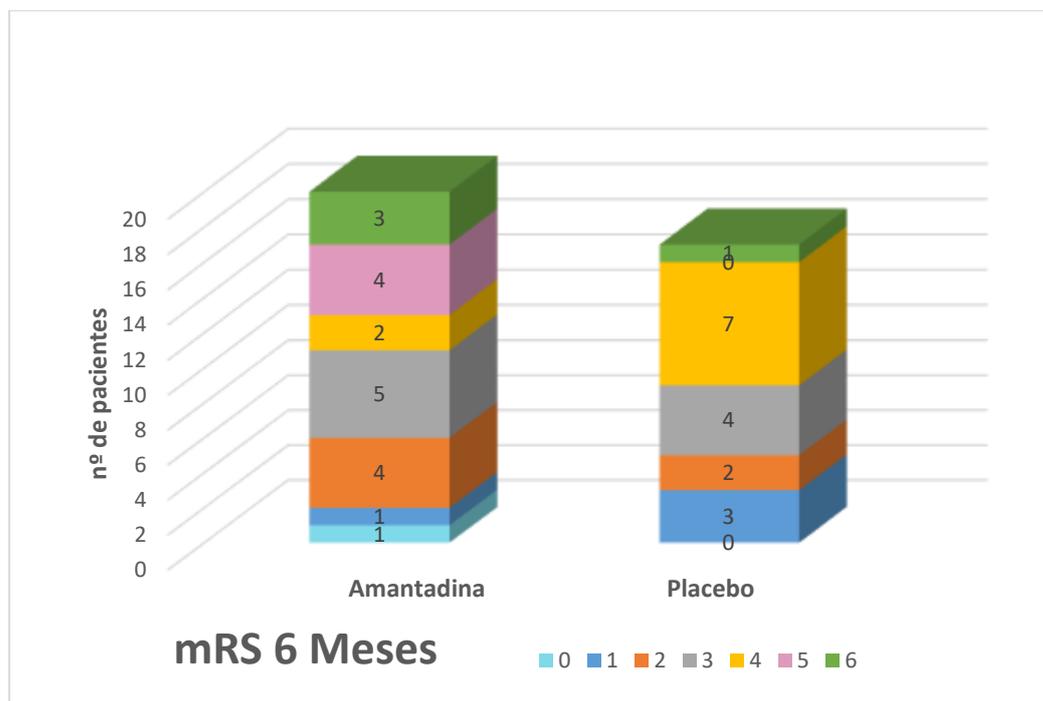
Fonte: a autora.

Gráfico 5 – Comparação dos resultados funcionais após 3 meses da ruptura do aneurisma entre os grupos Amantadina e placebo através do mRS.



Fonte: a autora.

Gráfico 6 – Comparação dos resultados funcionais após 6 meses da ruptura do aneurisma entre os grupos Amantadina e placebo através do mRS.



Fonte: a autora.

6 DISCUSSÃO

6.1 Terapias para Desordens Graves de Consciência

Farmacoterapia com alvo dopaminérgico tem demonstrado consistentes benefícios na atenção, comportamento, função executiva e memória.²⁴ Tratamento com Amantadina demonstrou acelerar a recuperação funcional em pacientes com DGC pós-traumática.^{12,13} Apesar de alguns poucos efeitos colaterais, o risco de arritmia ventricular devido superdosagem crônica é pequeno.^{13,34} Neuroestimulantes como a Amantadina devem ser considerados em casos de EMC ou mesmo na SVI.^{12,14}

Várias outras abordagens para estimular pacientes com SVI ou coma têm sido descritos, incluindo terapia farmacológica com Quetamina, Bromocriptina, Levodopa, Amitriptilina, Memantina, Sertralina, Fluoxetina, Pramipexol, Dextroanfetamina, Lamotrigina, Dantroleno, Zolpidem ou Metilfenidato,^{10,11,21}

assim como intervenções não-farmacológicas como o Baclofeno intratecal; a estimulação (elétrica ou magnética) transcraniana, a estimulação do nervo mediano, a estimulação medular e a estimulação cerebral profunda.^{9,14,21} O Metilfenidato é um neuroestimulante e outro inibidor da recaptção de dopamina, mas com mecanismo de ação através das vias da norepinefrina, que demonstrou melhorar os déficits de atenção em pacientes após lesão cerebral.^{10,11,25} Não está claro se a dopamina ou a noradrenalina é o neurotransmissor alvo ideal.¹⁰ Infelizmente, não há evidências sobre exames de imagem ou outros biomarcadores capaz de oferecer orientações claras para a escolha da terapia certa, para o paciente certo e no momento certo para fazê-lo.¹⁰

Os tratamentos neurofarmacológicos são frequentemente usados *off label* para estimular e melhorar a capacidade de resposta comportamental, assumindo que distúrbios induzidos por lesões nos sistemas neurotransmissores dopaminérgicos e noradrenérgicos podem ser melhorados através de suplementação.¹²

Com base em todos esses achados, a Academia Americana de Neurologia lançou, em 2018, recomendações de atualização das diretrizes práticas para o manejo de pacientes com DGC:²²

- 1) Os médicos devem identificar e tratar condições de confusão, otimizar a excitação e realizar avaliações padronizadas seriadas para melhorar a precisão diagnóstica em adultos e crianças com DGC prolongada (Nível B).²²
- 2) Os médicos devem aconselhar as famílias de que, para adultos, o EMC (versus SVI) e a etiologia traumática (versus a não-traumática) estão associadas a desfechos mais favoráveis (Nível B). Se o prognóstico do paciente for ruim, o tratamento prolongado e os cuidados devem ser discutidos (Nível A), estando ciente de que o prognóstico não é universalmente ruim (Nível B).²²
- 3) A ressonância magnética estrutural, a cintilografia tomográfica de perfusão cerebral (SPECT) e a escala CRSR podem auxiliar no prognóstico em adultos (Nível B); nenhum teste ou exame possui evidência prognóstica em crianças.²²
- 4) A dor deve ser sempre avaliada e tratada (Nível B); as evidências que suportam suas abordagens de tratamento devem ser discutidas (Nível B).²²
- 5) Amantadina (100–200 mg duas vezes ao dia) deve ser prescrita para adultos com SVI / EMC traumáticos entre 4 a 16 semanas após a lesão, para acelerar a

recuperação funcional e reduzir a incapacidade no início das reabilitações (Nível B).²²

5) O aconselhamento familiar sobre crianças deve reconhecer que a história natural de recuperação, prognóstico e tratamento não estão estabelecidos (Nível B).²²

A maioria dos trabalhos conclui que a Amantadina pode ser uma opção de tratamento segura e eficaz para EMCs de qualquer etiologia quando a integridade estrutural relativa dos circuitos dopaminérgicos está preservada.^{13,14} Contudo, há uma falta de estudos avaliando a Amantadina no tratamento de DGC e disfunções cognitivas não-traumáticas, seguindo outras causas de danos cerebrais como AVC, hemorragia intracraniana ou hipóxia.^{13,35,36,37} Assim, são justificáveis *trials* clínicos randomizados para demonstrar a potencial utilidade e eficácia da Amantadina em DGC devido a doenças agudas não-traumáticas do SNC.¹⁴

6.2 Desordens Graves de Consciência, TCE e Dopamina

O TCE está associado à redução dos níveis de catecolaminas, como a dopamina.⁴ Um *turnover* dopaminérgico reduzido pode ser resultado de uma lesão axonal difusa.^{14,27} Isso pode levar a vários graus de distúrbios da consciência e cognitivos.²⁷ Como se acredita que a via dopaminérgica regule a cognição e a consciência, descobriu-se que a Amantadina melhora a função neurocognitiva e a excitação após TCE devido ao seu efeito dopaminérgico.⁴

A Amantadina tem sido utilizada com sucesso na neuroestimulação de pacientes com DGC pós-traumáticas devido a sua eficácia e segurança e poucos efeitos secundários, como mostrado em vários artigos recentes^{13,14,25,35,38,39} e em um famoso estudo multicêntrico, descrito a seguir.¹² Ela pode acordar pessoas do coma devido aos seus efeitos dopaminérgicos.^{14,28}

O TCE é a principal causa de morte e sequelas neurológicas em pessoas com idade entre 15 e 30 anos.^{12,24} Também representa uma crise nos sistemas de assistência à saúde em todo o mundo, com estimados 2% da população mundial sofrendo de sintomas crônicos do TCE, o que corresponde a mais de 120 milhões de indivíduos.²⁴ Os casos mais severos podem resultar em DGC prolongadas.²⁴ Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com TCE grave

(definido como pontuação de GCS na admissão menor que 8) recebem alta hospitalar em SVI, ^{12,40} uma condição em que há vigília sem evidência comportamental de consciência. ^{12,41} A prevalência estimada de EMC, ^{12,23} que difere da SVI pela presença de pelo menos um sinal comportamental de consciência claramente observável, é 8 vezes maior que a prevalência da SVI. ^{12,42} Dos pacientes que estão em SVI com duração mínima de 4 semanas, aproximadamente a metade recupera a consciência em 1 ano. ^{12,40} Os resultados são geralmente mais favoráveis para pacientes que estão em um EMC, embora aproximadamente 50% permaneçam severamente sequelados em 1 ano. ¹² Além de transtornos cognitivos, sobreviventes de TCE frequentemente evoluem com dificuldades comportamentais e desordens psiquiátricas caracterizadas por aumento da labilidade emocional, alterações no afeto e até psicoses. ²⁴

Como a neuroplasticidade ocorre em uma janela de tempo limitado, é razoável que se inicie a intervenção com Amantadina assim que as deficiências forem reconhecidas, com evidências de maior benefício dentro de 2 anos após o insulto, embora existam relatos de melhoria funcional anos após a lesão inicial. ¹⁰

Alguns pacientes com DGC após TCE grave têm sintomas parkinsonianos, pois podem compartilhar uma disfunção comum da rede mesencefálica. ⁸ Tanto a SVI quanto o EMC após TCE grave podem incluir características de mutismo acinético e parkinsonismo. A responsividade a agonistas dopaminérgicos em alguns pacientes depende da integridade dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos. Já a responsividade à estimulação cerebral profunda em outros pacientes pode ser mais dependente da ausência desse sistema. ⁸

Existem vários modelos animais de TCE para compreender as alterações das vias neuronais, uma vez que ele constitui um fenômeno de amplo espectro e são propostos vários alvos para medicamentos. ²⁴

6.3 Trials de Amantadina para TCE

Em 2012, o *New England Journal* publicou um estudo prospectivo multicêntrico randomizado placebo-controlado duplo-cego de Amantadina para TCE grave.¹² O tratamento começava de 4 a 16 semanas após o TCE, com duração de 4 semanas, mais 2 semanas extras de seguimento, envolvendo 184 pacientes. Recuperação neurológica funcional foi analisada pela Rappaport's *Disability Rating Scale* (RDRS; variando de 0 a 29, com escores maiores indicando maiores déficits). A recuperação neurológica foi mais rápida com Amantadina (RDRS com diferença de redução de 0,24 pontos por semana; $p = 0,007$). A taxa de melhora no grupo da Amantadina sofreu desaceleração durante as duas semanas após a intervenção (5ª e 6ª semanas) e foi significativamente mais lenta que a taxa do grupo placebo (diminuição na diferença de 0,30 pontos semanais; $p = 0,02$). A melhora global nas pontuações de RDRS entre a linha de base e a 6ª semana (duas semanas após o término da intervenção) foi semelhante nos dois grupos. Efeitos colaterais graves não tiveram diferenças significativas em incidência.¹²

Já outro estudo clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, publicado em 2018,⁴³ não foi capaz de demonstrar quaisquer melhorias cognitivas estatisticamente significativas após 60 dias de tratamento com Amantadina em pacientes ≥ 6 meses pós-TCE. Foram 119 pacientes no total, vítimas de TCE não penetrante, sendo o maior estudo de Amantadina para TCE crônico. A média de idade variava entre 16 e 75 anos de idade. Os pacientes pontuavam com duas ou mais medidas neuropsicológicas maiores que 1 desvio padrão abaixo das médias normativas. A função cognitiva foi registrada nos dias 0, 28 e 60 de tratamento, com uma bateria de testes neuropsicológicos através de índices compostos: Índice Cognitivo Geral (incluindo todas as medidas), Índice de Memória de Aprendizagem (medidas de aprendizagem / memória) e Índice de Velocidade de Atenção / Processamento (medidas de atenção e função executiva). Não houve efeitos colaterais significativos, apenas diferenças leves e não significativas na frequência de dores de cabeça, irritabilidade e depressão entre os grupos de tratamento.⁴³ É importante ressaltar, porém, que as pontuações iniciais dos testes cognitivos para o grupo Amantadina eram mais altas, o que aumentou sua suscetibilidade aos efeitos máximos da bateria de testes.¹⁰ Houve uma alteração média maior após 28 dias no grupo placebo mas, como a função cognitiva inicial era menor,

esses pacientes tinham mais oportunidade de melhorar.¹⁰ Ao fim do ensaio, não houve diferenças entre ambos os grupos.⁴³ Há uma série de explicações possíveis para isso. É possível que os efeitos antagonistas do NMDA da Amantadina tenham prejudicado a capacidade dos pacientes de criar novos aprendizados, mas isso é improvável com base nos resultados de estudos prévios.¹⁰ Alternativamente, é possível que os pacientes com mais de 6 meses após o TCE estejam muito distantes da lesão para experimentar os benefícios da medicação, mas outros estudos demonstraram o contrário.¹⁰ Em terceiro lugar, outra possível explicação para a falta de resultados positivos dessa pesquisa é devido à heterogeneidade populacional, uma heterogeneidade genética não detectada, mas significativa, que afetou o metabolismo e a ativação de receptores em resposta à Amantadina. Portanto, podem haver pacientes para os quais a dosagem padronizada nesse estudo, de 100 mg de 12/12h, não é ideal.¹⁰

Outros estudos randomizados prévios da mesma questão confirmaram a efetividade da Amantadina no TCE.^{27,44,45,46,47}

Em um estudo de coorte, 123 pacientes com TCE grave em coma foram avaliados: 28 casos tratados com Amantadina 100 ou 200 mg duas vezes ao dia, e 95 controles. Amantadina foi prescrita 6 semanas após o evento. A melhora clínica geralmente ocorreu dentro de uma semana do início da doença, mas a razão de chances (OR) para despertar do coma foi de 1,42 (IC 95%: 0,607 e 3,325) entre o grupo de tratamento e o grupo controle.⁴⁶

Outro estudo retrospectivo de coorte⁴⁵ com 74 pacientes com TCE grave comparou as mudanças na GCS e mortalidade em 41 pacientes recebendo Amantadina 200 mg duas vezes ao dia após 33 dias, versus pacientes recebendo suporte de UTI padrão. No início do estudo, as pontuações da GCS foram semelhantes nos dois grupos de tratamento, mas as pontuações aumentaram significativamente no grupo da Amantadina (GCS 10 em média no grupo de tratamento versus pontuação média de GCS 6 no grupo placebo; $p \leq 0,0001$). A mortalidade foi de 6% no grupo Amantadina e 51% no grupo controle ($p \leq 0,001$).⁴⁵ Aqui, a crítica do desenho do estudo é analisar pacientes com transtornos graves de consciência através da GCS, uma escala superficial para esse fim.

Um ensaio clínico cruzado duplo-cego, randomizado, controlado por placebo,²⁷ com 35 indivíduos vítimas de TCE e com GCS \leq 10 nas primeiras 24 horas após a admissão, estudou a administração precoce de Amantadina. Após a randomização, eles receberam placebo ou Amantadina 200 mg por 6 semanas cada (12 semanas no total), o mais rapidamente possível após a lesão (entre 4 dias e 6 semanas). Ambos os grupos melhoraram mais rapidamente (melhora significativa no exame do mini-estado mental, RDRS, GOS e na Subescala Cognitiva de Medida de Comprometimento Funcional ou FIM-Cog) quando tratados com Amantadina, independentemente de quando o paciente iniciou a terapia nos primeiros 3 meses após a lesão. Na reavaliação de 6 meses, porém, não houve diferenças nas medidas de resultados.²⁷ Mais uma vez, a Amantadina mostrou-se apenas como catalisadora do tempo de uma melhora que provavelmente já iria acontecer, mas não como promotora de uma melhora acima da linha de base da história natural da própria recuperação dos pacientes.

Uma pesquisa pediátrica randomizada, duplo-cega, prospectiva de 8 semanas⁴⁷ e que registrou 10 crianças com TCE mantendo um estado de baixa resposta cognitiva por pelo menos 1 mês antes e assim permanecendo (Escala Rancho Los Amigos [RLA], \leq 3), comparou Amantadina a Pramipexol. Os níveis de RLA melhoraram significativamente com a medicação ($p \leq 0,05$) e os escores melhoraram significativamente desde o início na Escala de Coma Near, Western NeuroSensory Stimulation Profile e na RDRS ($p \leq 0,005$), sem diferença na eficácia entre os dois agonistas dopaminérgicos.⁴⁷ Pela fragilidade de evidência científica em pacientes pediátricos, o uso da Amantadina em crianças para recuperação de DGC não é recomendada.²²

6.4 Amantadina para Síndrome da Vigília Indiferente após Hiperpirexia - Relato de Caso⁴⁸

Levetiracetam e Amantadina foram administradas em um homem americano com hiperpirexia secundária a complicações de um procedimento diagnóstico do trato gastrointestinal superior, pensando que os níveis de glutamato podiam estar aumentados devido ao processo infeccioso.⁴⁸ Sua temperatura corporal era de 41,6 °C, levando a comprometimento cognitivo e

coma. Foi considerado em SVI, demonstrado por um estudo eletroencefalográfico, que mostrou alentecimento difuso consistente com encefalopatia e prognóstico muito pobre. Glutamato é um neurotransmissor excitatório e causa aumento da temperatura corporal que pode levar a hiperpirexia. Após todas as medidas clínicas medicamentosas em paciente hipertérmico falharem, no 29º dia de internamento, foram administrados 500 mg de Levetiracetam.⁴⁸ Dentro de 48 horas da administração, o paciente estava acordado e alerta, embora confuso (GCS melhorou de 3 para 14). No 34º dia, Amantadina 50 mg/ml via gastrostomia endoscópica percutânea toda manhã foi iniciada para estimulação neurocognitiva. Essa decisão baseou-se através da observação de uma diminuição da velocidade cognitiva, que foi observada grosseiramente durante a conversação: quando questionado, havia uma latência aumentada de resposta. No 38º dia, ele conseguia comunicar-se verbalmente, embora com dificuldades. A dose de Amantadina foi aumentada para 100 mg/ml para aumento da neuroproteção no 41º dia. Após a recuperação cognitiva, tornou-se alerta, atento e orientado ao tempo, lugar, pessoa e situação. Tinha uma força muscular global de 0/V, secundário a polineuropatia do doente crítico; contudo, apresentava sensibilidade normal térmica e dolorosa globalmente. Após 6 meses do encontro inicial, o paciente teve uma avaliação de controle e permanecia cognitivamente intacto. O papel discutido da Amantadina, nesse caso, foi por sua ação: 1) como agonista dopaminérgica. Primeiro, melhorou a consciência; depois, promoveu a estimulação neurocognitiva, funções associadas à dopamina;⁴⁸ 2) pelas propriedades neuroprotetoras via inibição dos receptores glutamatérgicos de NMDA;⁴⁸ 3) reduzindo a liberação de fatores pró-inflamatórios da micróglia ativada; 4) aumentando a expressão do fator neurotrófico derivado da linhagem glial (GNDF) na astróglia.⁴⁸

6.5 Pesquisas Envolvendo Amantadina e HSA

RELATO DE CASO 1¹³

Mulher espanhola de 49 anos de idade submetida à embolização de um aneurisma não-roto da artéria carótida intracavernosa, com complicação hemorrágica (ruptura inadvertida de um ramo posterior do segmento M3 da

artéria cerebral média esquerda). Após 20 dias ela preenchia critérios para EMC. Tratamento com Amantadina demonstrou melhora neurológica progressiva desde o início. Suspensa devido a sintomas de cardiotoxicidade pelo fármaco, com concomitante deterioração neurológica. Sua reintrodução produziu nova e evidente melhora neurológica. Sendo assim, foi observada uma relação dose-resposta. A melhora clínica esteve associada ao tratamento (sequência cronológica) e foi observada deterioração neurológica, seguida de melhora do nível de consciência após suspensão e retomada do medicamento. ¹³

RELATO DE CASO 2 ¹⁴

Mulher alemã de 36 anos apresentou HSA por ruptura de um aneurisma da artéria cerebral média direita e subsequente infarto maligno secundário a vasoespasma no hemisfério direito. ¹⁴ Houve melhora neurológica após o coma inicial, com hemiparesia à esquerda, comunicação básica e execução de ações simples, mas deterioração significativa do ponto de vista neurológico algum tempo após. Após múltiplas complicações neurocirúrgicas e infecciosas sistêmicas, com EMC não explicado apenas pela lesão cerebral decorrente da HSA ou infarto, nove meses após o início da doença, e com prognóstico considerado pobre, não havia opções para tratamentos posteriores além de enfermagem e cuidados em domicílio e uma decisão pelo hospital de limitação de cuidados máximos. Apenas após o início do tratamento com Amantadina foi observado um despertar notório da paciente, totalmente orientada em poucos dias. O quadro da paciente melhorou em 16 dias, passando de um escore CRSR inicial de 5 pontos para um escore máximo de 23. A melhora incluiu aspectos quantitativos e qualitativos da consciência e de tetraparesia e mioclonia graves. ¹⁴ A maioria dos estudos clínicos relata o uso de Amantadina nas primeiras semanas após o evento inicial. Neste último caso, observou-se uma melhora dramática no tratamento com Amantadina 9 meses após o dano cerebral inicial. Os autores supõem que a melhora não só cognitiva, mas também da tetraparesia e da mioclonia severas, resultou da efetiva reposição de dopamina tratada pela Amantadina, ¹⁴ como já haviam suposto outros autores sobre terapias pró-dopaminérgicas e a melhora de sintomas parkinsonianos após TCE. ⁸

TRIAL PROSPECTIVO RANDOMIZADO ⁴

Publicado em abril/2018, um estudo turco comparou o uso da Amantadina em 5 pacientes contra apenas o tratamento *standard* em outros 7 pacientes, todos com HSA aneurismática e que foram admitidos com GCS abaixo de 8. ⁴ A duração do tratamento foi de 30 dias, e se iniciou logo após a admissão em UTI. Eram pacientes entre 18 e 70 anos, sem doenças cardíacas prévias, e todos os dados epidemiológicos e de características da doença eram semelhantes. O grupo da Amantadina recebeu 200 mg endovenosos diários por 5 dias após a admissão; em seguida, 100 mg por via peroral ou enteral, duas vezes ao dia, durante 25 dias. Esse grupo teve uma melhora neurocognitiva e comportamental estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle pelas escalas de CRSR e de RDRS, tendo sido essas avaliações registradas na admissão na UTI (antes da intervenção), no quinto dia após a admissão e no terceiro e sexto meses após a data de admissão. Nesse estudo não houve mortes após a avaliação final em 6 meses; todos foram submetidos tanto a DVE quanto a clipagem cirúrgica, além de terapia anticonvulsivante com Levetiracetam. Efeitos colaterais não foram reportados. Vasoespasmo ocorreu em 5/12 pacientes (41,67%). A hipótese dos autores é a de que, como a Amantadina foi iniciada muito precocemente, em até 2 dias após o ictus, ela poderia bloquear os receptores excitatórios de glutamato do tipo NMDA durante o período agudo da lesão, diminuindo assim a gravidade do insulto. ⁴

METANÁLISE ¹¹

Em agosto/2020, uma revisão sistemática ¹¹ pesquisou o poder neuroestimulante da Amantadina e do Modafinil no tratamento após AVC. Foram revisadas 12.620 publicações. Selecionando somente os dados relacionados à Amantadina, sobraram 10 artigos envolvendo 121 pacientes. Em 7 artigos, a Amantadina foi aplicada apenas para o AVC e, em 3, tanto para AVC quanto para TCE. O primeiro deles foi publicado em 1993; 8 dos 10 datam dos anos 2000 em diante. Nove deles não são randomizados. Três deles foram produzidos nos Estados Unidos. O único estudo clínico prospectivo randomizado foi o da Turquia, citado acima. ⁴

Dos 121 pacientes, 62 tinham DGC secundárias a AVC, sendo 49 deles isquêmicos (79%), 11 deles HSA (18%) e 2 deles hemorrágicos intraparenquimatosos (3%). O tempo de início do tratamento com Amantadina foi, em média, de 39 dias (variando de 2 a 730 dias após o ictus). Distúrbio de consciência foi a indicação mais comum (3/10 artigos).

Novamente aqui a conclusão da metanálise é a de que futuros estudos controlados com tamanho de amostra adequado, desenho randomizado e usando medidas de desfecho objetivas padronizadas são necessários para descrever melhor o papel dos neuroestimulantes após AVC.¹¹

Foram descritas 11 medidas únicas de eficácia clínica.¹¹ Uma avaliação de responsividade subjetiva foi a forma mais utilizada (3/10 publicações), seguida pela CRSR (2/10). Apenas 2 estudos descreveram quem realizou as avaliações de resultados. Nenhum descreveu treinamento ou cegamento por avaliadores. A eficácia clínica foi avaliada ou observada 14 dias após o início (variando de 2 a 180 dias). Uma resposta positiva em pelo menos 1 medida de eficácia clínica foi relatada em 7/10 artigos.

Potenciais efeitos adversos foram avaliados em 5/10 estudos. Alucinações visuais foram o efeito adverso mais comum ocorrendo em 3 (2%) pacientes. Em um estudo,⁴⁹ potenciais efeitos adversos do medicamento foram bastante frequentes: 5 entre 12 pacientes, mas sem discriminar por tipo de lesão cerebral. Além disso, nesse mesmo estudo, crises convulsivas generalizadas foram observadas em 2/12 e, após suspensão da Amantadina, sua reintrodução a ambos os pacientes não causou recorrência das crises.¹¹

6.6 Análises da Amostra e Resultados desta Pesquisa Segundo os Autores

A amostra da nossa pesquisa representa um funil muito seletivo de pacientes sobreviventes de ruptura aneurismática, e que especificamente acabaram ficando com algum transtorno grave de consciência, uma vez que esse era o alvo de estudo. Portanto, não representa a natureza global da doença. De qualquer forma, tentamos comparar a epidemiologia da nossa amostra com a dos aneurismas cerebrais como um todo.

Com uma média de idade de 59,5 anos, 65% sendo mulheres e 86,5% dos aneurismas estando na circulação anterior, os dados vão ao encontro da literatura.¹⁵ Mais da metade da amostra possuía um dos dois principais fatores de risco cerebrovasculares:^{5,15} quase 65% tinham HAS e quase 60% eram tabagistas.

A média de 2,81 no HH e de 2,64 no WFNS indica que esses pacientes não chegaram clinicamente ou neurologicamente tão graves. Quase a metade deles tinha um HH 2, o que significa dizer que estavam apenas com cefaleia e/ou rigidez de nuca, mas sem déficit apendicular ou alteração do nível de consciência. Mas a média do Fisher de admissão era de 3,48, com 22 pacientes (quase 60%) pontuando Fisher 4. Isso só confirma o quanto a HSA aneurismática é uma doença grave, perigosa e sujeita a múltiplos complicadores em sua evolução.^{4,5,15,16,17}

Vasoespasma e ICT foram vistos em porcentagens muito acima da média global para a doença (81% e 73%, respectivamente), mas há que se lembrar que justamente são esses os pacientes que sobreviveram COM DGC. Muito provavelmente aí estão mecanismos fisiopatológicos que justificam essa péssima evolução cognitiva. Como tanto o vasoespasma, quanto a ICT, quanto as DGC são fronteiras do conhecimento ainda não totalmente decifradas dentro das Neurociências, esse é um campo aberto para ampla investigação. Outros fatores que consideramos agravantes para a evolução clínica tão ruim nesses pacientes foram infecção de SNC, em 13,5%, necessidade de DVE de urgência prévia ao tratamento definitivo em 32,43% (o que indica hidrocefalia / hemoventrículo / HIC, todos indicadores de mau prognóstico)¹⁵ e, principalmente, a sepse, em 59,5% da amostra. Sepse é a principal causa de morte em UTIs.⁵⁰

Efeitos colaterais não foram relevantes na nossa amostra, mostrando mais uma vez que a Amantadina pode ser uma droga considerada segura. Aqui, como em outros estudos para DGC, os pacientes apresentavam um comprometimento neurológico tão profundo que, mesmo se desenvolvessem efeitos colaterais moderados a graves, se melhorassem importantemente seu nível de funcionamento neurológico com a Amantadina, seu benefício ainda seria maior que o risco. Por isso optamos não suspender a intervenção ao primeiro sinal de efeito adverso, pois a literatura nos dava o respaldo de que esses efeitos

não eram graves, caso fossem utilizadas “doses habituais” e em um período não prolongado. E, caso o paciente viesse a apresentar algum efeito colateral, este cessaria tão logo a dose fosse diminuída ou a droga fosse suspensa.¹⁰ E assim aconteceu.

Não analisamos o tamanho dos aneurismas, tampouco a história familiar de aneurismas dos pacientes porque, apesar de sabermos que são fatores de risco importantes na história natural dos aneurismas intracranianos, o excesso de variáveis tiraria o foco do escopo principal a que a tese se propõe. Assim ocorreu para grande parte dos dados levantados a respeito da nossa amostra, que serviram não para uma análise multivariada com propósito de definir preditores de mortalidade ou de desfechos primário ou secundário bons ou ruins, mas tão somente para caracterizar epidemiologicamente nossa população.

Declaramos não ter nenhum conflito de interesse sobre a decisão sobre qual modalidade terapêutica cada paciente seria submetido para o fechamento de seu aneurisma cerebral roto. As porcentagens aqui foram de 1/3 para clipagem contra 2/3 endovascular. Sabemos que essa é uma tendência não só no Brasil mas em todo o mundo,⁵ mas pode haver aqui um viés pois, quando há pacientes com prognóstico muito pobre (geralmente muito idosos, com muitas comorbidades, escalas clínicas como GCS, HH e WFNS e/ou escala de Fisher com pontuações ruins), o tratamento endovascular é mais indicado.¹⁵ Nesses casos, os sobreviventes acabam geralmente ficando com transtornos de consciência e sequelas neurológicas severas.¹⁰ E poderiam ser esses pacientes, bons candidatos, por exemplo, para essa pesquisa.

A mortalidade, de quase 11% nesta amostra, não reflete a mortalidade da doença, que deveria chegar próximo a 60% ao fim dos 6 meses do acompanhamento desses pacientes.¹⁵ Mas lembramos, novamente, que essa mortalidade é relacionada apenas ao grupo já filtrado e selecionado, desconhecendo o universo inicial dos aneurismas rotos atendidos, e não considerando os muitos pacientes que provavelmente faleceram no pré-hospitalar.

Não temos os dados globais de quantos pacientes foram vítimas de ruptura de aneurisma cerebral e levados a atendimento nas duas instituições coparticipantes durante o período dessa pesquisa, e isso é um dado falho para inferir quantos foram esses sobreviventes dentre o universo e qual sua

mortalidade. Inclusive, para tal, seria necessário incluir os pacientes que entraram em óbito antes mesmo de chegar ao hospital, e isso é um dado frequentemente ignorado na literatura. Essa coleta de dados foi prejudicada pelo período de pandemia pelo Covid-19, em que os fluxos de atendimento / internações / gerências operacionais em saúde sofriam alterações dramáticas em curtos espaços de tempo.

Inclusive, há que se registrar aqui uma árdua batalha em favor da ciência, ao manter um estudo clínico prospectivo multicêntrico em território brasileiro, sem patrocínio, no período de pandemia, em uma especialidade que nada tinha a ver com o coronavírus. As dificuldades foram muitas, pois mesmo os pacientes que sofriam de doenças como essa, o aneurisma cerebral, causando AVC hemorrágico com alta morbimortalidade, enfrentavam naquela época dificuldade de tratamento pela escassez de vagas de UTI, além de profissionais de saúde e insumos terem sido alocados para o tratamento do novo vírus pandêmico. E dessa forma, tínhamos expectativa inicial de um “n” acima de 60 e, súbita e inesperadamente, diante do novo cenário, vimos a realidade diminuir nossos pacientes.

Por fim, quanto aos resultados clínicos, os números falam por si só e infelizmente não pudemos ver benefícios práticos na funcionalidade neurológica dos pacientes com a Amantadina. Os gráficos mostram uma tendência suave de melhora com os meses mas, provavelmente, essa já seria uma melhora que os pacientes obteriam pela sua história natural e graças às terapias de reabilitação. Mesmo após 6 meses, os pacientes de ambos os grupos se mantiveram com mRS e GOS com pontuações muito ruins, refletindo serem pacientes altamente sequelados e, como Giacino já havia declarado nas diretrizes americanas de 2018, pacientes com esses transtornos de consciência de origem não-traumática possuem prognóstico pior que aqueles de natureza traumática.²²

É louvável, ainda, citar que esse autor é provavelmente a maior autoridade sobre DGC no mundo. É dele alguns dos artigos mais importantes das nossas referências bibliográficas,^{12,22,23} além de fazer parte como coautor de outro.⁷ É um Neuropsicólogo que faz parte do Departamento de Reabilitação do *Massachusetts General Hospital* e da *Harvard Medical School*, em Boston.

7 CONCLUSÕES

A Amantadina, inicialmente utilizada como antiviral e atualmente mais indicada na discinesia da Doença de Parkinson, tem sido estudada nos últimos anos como adjuvante para a recuperação neurológica de pacientes com desordens graves de consciência.^{8,10,11,14,26} Esta compreende 3 estados neurológicos críticos: o coma, a síndrome da vigília indiferente e o estado minimamente consciente.^{7,9,21,25}

Como agonista dopaminérgico, seu princípio seria atuar no proposto “coma dopaminérgico” existente após um insulto cerebral grave.^{8,9} Postula-se que seus resultados positivos na cognição sejam provenientes de sua ação dopaminérgica, antiglutamatérgica, anticolinérgica e noradrenérgica, além de antiinflamatória e neurotrófica.¹⁰ Sua segurança já é bem estabelecida, e bons resultados clínicos também já foram obtidos para esse fim em casos de traumatismo cranioencefálico grave resultando em sequelas graves.^{10,12,27,44,45,46,47,} Suas aplicações em outras desordens de consciência por condições que não o trauma são pioneiras, e principalmente se destinam ao estudo de recuperação de pacientes após AVC⁴ – em pesquisas não diferenciando se isquêmico, hemorrágico e de qual etiologia –, algumas inclusive ainda misturando pacientes de AVC com TCE.¹¹

Especificamente em relação à recuperação de pacientes que sofreram hemorragia subaracnóidea secundária à ruptura de aneurisma intracraniano, existem apenas relatos de casos^{13,14} e uma metanálise não exclusiva para HSA¹¹ demonstrando promissores resultados com Amantadina, ainda assim com limitações no desenho dos estudos. Existe, ainda, um único estudo clínico prospectivo randomizado,⁴ porém com apenas 12 pacientes e com algumas falhas metodológicas.

Realizamos uma pesquisa que atende aos mais altos graus de rigor científico (estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado em blocos para Amantadina ou placebo, com avaliação clínica por examinador externo cego ao medicamento e utilizando medidas de desfecho objetivas padronizadas). Concluimos que este não parece ser um medicamento eficaz para a recuperação neurológica de desordens graves de consciência secundárias a HSA

aneurismática. Temos consciência, porém, que com 37 pacientes, essa é uma amostra de tamanho limitado.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 10520: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT; 2002.
2. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. PUC Goiás [homepage]. Goiânia; 2016. O Geoplano como Ferramenta no Ensino de Geometria Plana. Disponível em: <https://sites.pucgoias.edu.br/puc/pibid/wp-content/uploads/sites/17/2016/04/artigo.pdf>
3. Jia ZY, Shi HB, Miyachi S, Hwang SM, Sheen JJ, Song YS, et al. Development of New Endovascular Devices for Aneurysm Treatment. *J Stroke*. 2018 Jan;20(1):46-56. doi: 10.5853/jos.2017.02229. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29402066; PMCID: PMC5836571.
4. Akçıl EF, Dilmen ÖK, Vehid H, Tunalı Y. Can Amantadine Ameliorate Neurocognitive Functions After Subarachnoid Haemorrhage? A Preliminary Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018;Apr;46(2):100-107. Epub 2018 Apr 1. doi: 10.5152/TJAR.2018.20280.
5. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. PMID: 37212182.
6. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):803-824. doi: 10.1016/j.emc.2017.07.001. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28987430.
7. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*. 2019 Jun;18(6):600-614. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30031-6. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31003899.
8. Formisano R, Zasler ND. Posttraumatic parkinsonism. *J Head Trauma Rehabil*. 2014;29:387-90.
9. Cossu G. Therapeutic options to enhance Coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve Coma recovery. *Br J Neurosurg*. 2014;28:187-98.
10. Ma HM, Zafonte RD. Amantadine and memantine: a comprehensive review for acquired brain injury. *Brain Inj*. 2020 Feb 23;34(3):299-315. doi: 10.1080/02699052.2020.1723697. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078407.
11. Gagnon DJ, Leclerc AM, Riker RR, Brown CS, May T, Nocella K, et al. Amantadine and Modafinil as Neurostimulants During Post-stroke Care: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2020 Aug;33(1):283-297. doi: 10.1007/s12028-020-00977-5. PMID: 32394130.

12. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, Kalmar K, Childs N, Khademi A, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366:819–26.
13. Avecillas-Chasin JM, Barcia JA. Effect of amantadine in minimally conscious state of non-traumatic etiology. *Acta Neurochir*. 2014; 156:1375–1377. doi: 10.1007/s00701-014-2077-x.
14. Lehnerer SM, Scheibe F, Buchert R, Kliesch S, Meisel A. Awakening with amantadine from a persistent vegetative state after subarachnoid haemorrhage. *BMJ Case Rep*. 2017; Jul 24;bcr2017220305. doi:10.1136/bcr-2017-220305.
15. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112. doi: 10.1159/000346087. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23406828.
16. Zhao J, Lin H, Summers R, Yang M, Cousins BG, Tsui J. Current Treatment Strategies for Intracranial Aneurysms: An Overview. *Angiology*. 2017;69(1),17-30. doi: 10.1177/0003319717700503.
17. Jeong HW, Seo JH, Kim ST, Jung CK, Suh SI. Clinical Practice Guideline for the Management of Intracranial Aneurysms. *Neurointervention*. 2014;9:63-71.
18. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part II: preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75:8-14.
19. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366:809-817.
20. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A: Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1998; 89: 405–411
21. Whyte J, Katz D, Long D, DiPasquale MC, Polansky M, Kalmar K, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Mar;86(3):453-62. doi: 10.1016/j.apmr.2004.05.016. PMID: 15759228.
22. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):450-460. doi: 10.1212/WNL.0000000000005926. Epub 2018 Aug 8. Erratum in: *Neurology*. 2019 Jul 16;93(3):135. PMID: 30089618; PMCID: PMC6139814.
23. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349–353.

24. Bales JW, Wagner AK, Kline AE, Dixon CE. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: a dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:981–1003.
25. Clauss RP. Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions. *Med Hypotheses.* 2010; 75(3):287–290.
26. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014;311:1670–83.
27. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to Improve Neurorecovery in traumatic brain Injury–Associated Diffuse Axonal Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17:300–13.
28. Sawyer E, Mauro LS, Ohlinger MJ. Amantadine enhancement of arousal and cognition after traumatic brain injury. *Ann Pharmacother.* 2008;42:247–52.
29. Reith FC, Van den Brande R, Synnot A, Gruen R, Maas AI. The reliability of the Glasgow Coma Scale: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):3-15. Epub 2015 Nov 12. doi: 10.1007/s00134-015-4124-3.
30. Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, Belleza T, Cope DN. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982 Mar;63(3):118-23. PMID: 7073452.
31. Lucca LF, Lofaro D, Pignolo L, Leto E, Ursino M, Cortese MD, et al. Outcome prediction in Disorders of Consciousness: The role of Coma Recovery Scale Revised. *BMC Neurology.* 2019;19(68).
32. Gaastra B, Ren D, Alexander S, Awad IA, Blackburn S, Doré S, et al. Evidence-based interconversion of the Glasgow Outcome and modified Rankin scales: pitfalls and best practices. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022;31(12):106845. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106845. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36309002.
33. <https://www.randomizer.org> *Research Randomizer.* Acessado em 03/11/2023.
34. Schwartz M, Patel M, Kazzi Z, Morgan B. Cardiotoxicity after massive amantadine overdose. *J Med Toxicol.* 2008;4(3):173–179.
35. Reynolds JC, Rittenberger JC, Callaway CW. Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(6):818–824.
36. McMahon MA, Vargus-Adams JN, Michaud LJ, Bean J. Effects of amantadine in children with impaired consciousness caused by acquired brain injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(7):525–532.
37. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, Majerus S, Moonen G, Boly M, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):225–227.
38. DeMarchi R, Bansal V, Hung A, Wroblewski K, Dua H, Sockalingam S, et al. Review of awakening agents. *Can J Neurol Sci.* 2005; 32(1):4–17.
39. Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(4):199–207.
40. Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes M, Marshall LF, Ruff RM, et al. Vegetative state after closed head injury: a Traumatic Coma Data Bank report. *Arch Neurol.* 1991;48:580-5.

41. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *N Engl J Med*. 1994;330:1499-508.
42. Strauss DJ, Ashwal S, Day SM, Shavelle RM. Life expectancy of children in vegetative and minimally conscious states. *Pediatr Neurol*. 2000;23:312-9.
43. Hammond F, Sherer M, Malec JF, Zafonte RD, Dikmen SP, Bogner JA, et al. Amantadine did not positively impact cognition in chronic traumatic brain injury: a multi-site, randomized, controlled trial. *J Neurotrauma*. 2018;8:1–8.
44. Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, Dombovy ML. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial doubleblind placebo-controlled study. *Brain Inj*. 1999;13:863-72.
45. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm*. 2004;111:511-4.
46. Hughes S, Colantonio A, Santaguida PL, Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19:1197-206.
47. Patrick PD, Blackman JA, Mabry JL, Buck ML, Gurka MJ, Conaway MR. Dopamine agonist therapy in low-response children following traumatic brain injury. *J Child Neurol*. 2006;21:879-85.
48. Sterkel S, Akinyemi A, Sanchez-Gonzalez MA, Michel G. Preserving brain function in a comatose patient with septic hyperpyrexia (41.6 °C): a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017;11:40.
49. Nickels JL, Schneider WN, Dombovy ML, Wong TM. Clinical use of amantadine in brain injury rehabilitation. *Brain Inj*. 1994;8:709–18.
50. Chen G, Jiang L, Dong L, Wang Z, Xu F, Ding T, et al. Synthesis and biological evaluation of novel indole-2-one and 7-aza-2-oxindole derivatives as anti-inflammatory agents. *Drug Des Devel Ther*. 2014 Oct 13;8:1869-92. doi: 10.2147/DDDT.S65997. PMID: 25378906; PMCID: PMC4207570.

ANEXOS

1. Escala de Coma de Glasgow – GCS:

	Avaliação	Pontuação
Abertura Ocular	Espontânea	4
	Por Estímulo Verbal	3
	Por Estímulo Pressórico	2
	Sem Resposta	1
Resposta Verbal	Orientado	5
	Confuso	4
	Resposta Inapropriada	3
	Sons Incompreensíveis	2
	Sem Resposta	1
Resposta Motora	Obedece Ordens	6
	Localiza Dor	5
	Retira à Dor	4
	Flexão Anormal (Decorticação)	3
	Extensão Anormal (Descerebração)	2
	Sem Resposta)	1

2. Classificação de Hunt Hess – HH:

Grau	Descrição
0	Assintomático; aneurisma cerebral não roto
I	Cefaleia e/ou rigidez de nuca discreta(s)
II	Cefaleia e/ou rigidez de nuca moderada(s) a severa(s); sem déficits focais exceto paralisia de nervo craniano
III	Sonolência, confusão mental ou déficit focal moderado
IV	Torpor, coma vigil, déficit focal, rigidez de descerebração, distúrbios vegetativos
V	Coma profundo, descerebração, aspecto moribundo

3. Classificação do WFNS:

Pontuação	Crítérios
I	GCS 15 sem hemiparesia
II	GCS 13 ou 14 sem hemiparesia
III	GCS 13 ou 14 com hemiparesia
IV	GCS 7 a 12
V	GCS 3 a 6

4. Classificação de Fisher:

Grau	Descrição
1	Ausência de sangramento em cisternas ou ventrículos
2	HSA difusa fina, <1mm
3	HSA cisternal >1mm
4	Hematoma intraparenquimatoso ou hemorragia intraventricular

5. Glasgow Coma Outscale – GOS (Escala de Repercussão de Glasgow):

Grau	Descrição
1	Morte
2	Estado vegetativo (incapaz de interagir com o meio que o rodeia)
3	Incapacidade severa (incapaz de viver independentemente; obedece ordens)
4	Incapacidade moderada (capaz de viver independentemente; incapaz de voltar ao trabalho ou escola)
5	Boa recuperação (capaz de reincorporar-se à sua vida normal)

6. Escala de Rankin Modificada – mRS:

Grau	Descrição	
0	Sem sintomas	
1	Nenhuma incapacidade significativa	Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais.
2	Leve incapacidade	Incapaz de realizar todas as atividades prévias, porém independente para os cuidados pessoais.
3	Incapacidade moderada	Requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4	Incapacidade moderadamente severa	Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência.
5	Deficiência grave	Restrito à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de Enfermagem.

7. RAPPAPORT'S DISABILITY RATING SCALE

Categoria	Item
Excitabilidade, consciência e responsividade	Abertura ocular ¹
	Verbalização ²
	Resposta motora ³
Habilidade cognitiva para cuidados pessoais	Alimentação ⁴
	Banho ⁴
	Higiene ⁴
Dependência de outros	Nível de funcionamento ⁵
Adaptabilidade psicossocial	Empregabilidade ⁶

1. Abertura Ocular		2. Melhor resposta verbal		3. Melhor resposta motora	
Espontânea	0	Orientado	0	Obedece	0
Ao chamado	1	Confuso	1	Localiza	1
À dor	2	Inapropriado	2	Retira	2
Nenhuma	3	Incompreensível	3	Flexão	3
		Nenhum	4	Extensão	4
				Nenhuma	5
4. Habilidade cognitiva para cuidados pessoais. (O paciente sabe como e quando? Ignore déficits motores). ALIMENTAÇÃO		4. Habilidade cognitiva para cuidados pessoais. (O paciente sabe como e quando? Ignore déficits motores). BANHO		4. Habilidade cognitiva para cuidados pessoais. (O paciente sabe como e quando? Ignore déficits motores). HIGIENE	
Complexo	0	Complexo	0	Complexo	0
Parcial	1	Parcial	1	Parcial	1
Mínimo	2	Mínimo	2	Mínimo	2
Nenhum	3	Nenhum	3	Nenhum	3

5. Nível de Funcionamento		6. "Empregabilidade"		Categorias de Incapacidade	
Completamente independente	0	Sem restrição	0	Total DR Score	Nível de Incapacidade
Independente em ambiente especial	1	Empregos selecionados	1	0	Nenhum
Levemente dependente	2	Emprego supervisionado	2	1	Leve
Moderadamente dependente	3	Não empregável	3	2-3	Parcial
Marcadamente dependente	4			4-6	Moderado
Totalmente dependente	5			7-11	Moderadamente severo
				12-16	Severo
				17-21	Extremamente severo
				22-24	Estado vegetativo
				25-29	Extremamente vegetativo
				30	Morte

8. COMA RECOVERY SCALE-REVISED

Escala de Função Auditiva		Escala de Função Visual		Escala de Função Motora		Escala de Função Oromotora	
Movimento consistente ao comando	4	Reconhecimento de objeto*	5	Uso funcional de objeto ^β	6	Verbalização inteligente*	3
Movimento reproduzível ao comando	3	Localização de Objetos: Alcançando*	4	Resposta motora automática*	5	Vocalização / movimento oral	2
Localização do som	2	Busca visual*	3	Manipulação de objeto*	4	Movimento reflexo oral	1
Sobressalto auditivo	1	Fixação*	2	Localização para estimulação nociva*	3	0- Nenhum	0
Nada	0	Susto visual	1	Retirada em flexão	2		
		Nenhum	0	Postura anormal	1		
				Nenhum/Flácido	0		
Escala de Comunicação		Escala de Excitação					
β Funcional - Preciso	2	Atenção	3	0 a 23			
Quanto maior, melhor.							
* Não-funcional - Intencional	1	Abertura ocular com ou sem estimulação	2	β Denota a emergência do estado minimamente consciente.			
Nenhum	0	Não pode ser despertado	1	* Denota um estado minimamente consciente.			