

Relatório Médico da avaliação dos casos de notificação de reação adversa grave à vacina contra o HPV no Estado do Acre

1. Introdução

Entre 30/05/2018 e 31/07/2019 foram registradas 72 notificações de possível evento adverso pós-vacinal por vacina HPV4 em Rio Branco, no estado do Acre. Tratava-se de pacientes com manifestações clínicas persistentes com sintomas somáticos e neurológicos atribuídos pelos pais e ocasionalmente por alguns profissionais da área da saúde à vacina HPV4. Dentre os sintomas neurológicos, uma quantidade significativa de pacientes apresentava manifestações convulsivas dramáticas, com perda da consciência, queda ao solo e abalos motores generalizados, ocasionalmente associados a trauma e causando frequentes idas a serviços de urgência, tratamentos invasivos para estado de mal epiléptico e tratamento crônico com medicamentos antiepilépticos, no entanto, na maioria dos casos sem sucesso clínico, pois se mantinha a ocorrência

recorrente das crises e outras manifestações associadas. Tais jovens e suas famílias sofreram um impacto médico e social significativos por esta doença de natureza crônica e além de frequentes intervenções médicas invasivas, infrutíferas e potencialmente iatrogênicas a maioria sofreu restrições severas de atividades rotineiras, socialização e várias foram obrigadas a abandonar a escola. O fato em tela teve grande impacto na comunidade acreana, na mídia local e ampla divulgação nas redes sociais, levando a uma redução drástica na cobertura vacinal no Estado do Acre a partir de então.

Em março de 2019 o Instituto de Psiquiatria do Hospital da Clínicas (IPq HCFMUSP) foi procurado pelo Ministério da Saúde, representado pessoalmente pelas Dras. Ana Goretti Kalume e Sandra Maria Deotti Carvalho, que comunicaram aos Drs. Renato Luiz Marchetti (Coordenador do Programa de Neuropsiquiatria do IPq HCFMUSP, também conhecido como PROJEPSI) e José Gallucci Neto (Diretor da Unidade de Vídeo-Eletroencefalografia do IPq) a ocorrência de mais de 70 notificações de reação adversa grave à vacina contra o HPV no Estado do Acre com características neurológicas atípicas.

Em função da natureza e gravidade das reações relatadas, da atipia neurológica dos sintomas clínicos apresentados e ausência de convicção diagnóstica, o Ministério da Saúde firmou parceria com o IPq HCFMUSP para que avaliássemos todos os casos com manifestações convulsivas pós vacina de HPV desde 2017. Foram então, após triagem

em Rio Branco, selecionados 16 casos (12 casos já avaliados e 4 aguardando documentação da SESACRE) com manifestações neurológicas atípicas de características convulsivas pós-vacinal para que viessem ao IPq em São Paulo capital, afim de serem avaliados em duplas, de forma pormenorizada por equipe médica altamente qualificada e submetidos a exames para realização do diagnóstico definitivo dos sintomas reacionais apresentados e de sua origem (causa). Foi proposto ao Ministério da Saúde que os casos fossem avaliados e monitorados em unidade de vídeo-eletroencefalografia (VEEG).

2. Sobre o diagnóstico diferencial de crises convulsivas

A ocorrência de crises repetidas com alterações da consciência, sintomas subjetivos, autonômicos ou motores e as suas possíveis consequências, tais como quedas e traumas, situações de risco e exposição social normalmente leva um paciente ao médico. Dada a sua elevada prevalência, implicações e potencial gravidade, dentre outras possibilidades, o médico deverá definir se o paciente tem ou não epilepsia. O diagnóstico de epilepsia é eminentemente clínico, sendo necessário o conhecimento detalhado das diferentes manifestações clínicas das crises epiléticas (CE) e dos outros sinais clínicos característicos das diferentes síndromes epiléticas. Em algumas ocasiões, a anamnese clínica, o exame físico, o neurológico e o do estado mental são suficientes para a realização deste diagnóstico. Neste momento, a dificuldade principal que se apresenta é

o fato de que apenas raramente as crises são presenciadas pelo médico e ele deve se basear, para a realização do diagnóstico, em informações que nem sempre estão presentes ou são confiáveis, principalmente no que diz respeito à semiologia das crises.

O médico então procurará diminuir a incerteza do seu diagnóstico baseando-se em exames complementares e neste ponto sabemos da especial importância do EEG (normalmente realizado em períodos de normalidade, entre as crises) e da RM cerebral. Pacientes com epilepsia irão apresentar um EEG positivo em pelo menos 50% dos casos ao realizarem um primeiro exame. Se forem realizados ao menos quatro exames, o EEG será positivo em 90% dos pacientes com epilepsia (Salinsky et al., 1987). Mas, ao menos 10% dos pacientes com epilepsia não apresentarão alterações no EEG. Por outro lado, uma parcela de até 2% da população normal apresentará descargas epiléticas no EEG, configurando-se como resultados falsos positivos (Gregory et al., 1993).

Outro exame importante para a investigação da epilepsia é a RM cerebral, através da qual são visíveis boa parte das lesões corticais epiléticas. Mas, as mesmas preocupações descritas para o EEG valem para a RM. Uma RM sem alterações não afasta a epilepsia, e o achado de uma lesão na RM não significa automaticamente que ela está relacionada a epilepsia. Todos os achados, ou a ausência deles, devem ser interpretados de acordo com o julgamento clínico das manifestações.

Portanto, para a maioria dos pacientes, algum nível de incerteza no diagnóstico de epilepsia é tolerado por motivos pragmáticos, e aceito o possível erro de se supor a presença de epilepsia, principalmente em função dos riscos implicados na persistência de CE não tratadas. Sendo assim, na maioria destas situações o tratamento antiepiléptico é estabelecido e a resposta a ele é avaliada. Assim, podemos estimar com tranquilidade que uma minoria significativa dos pacientes atendidos nos ambulatórios de epilepsia e nos serviços de epilepsia refratária (os pacientes que não apresentam resposta clínica adequada) na verdade recebeu diagnóstico errado e apresentou uma condição não epiléptica que está sendo tratada eventualmente por períodos prolongados de maneira errada, e portanto sendo involuntariamente exposta a condutas e procedimentos iatrogênicos. Estas são as crises não epiléticas (CNE).

Chama-se CNE qualquer evento paroxístico clinicamente semelhante a uma CE, porém não acompanhado de descargas epiléticas cerebrais, e que tenha sido confundido e eventualmente tratado como CE. A CNE pode ter origem fisiogênica (CNEF) ou psicogênica (CNEP). Existem várias condições médicas que podem se apresentar como CNEF e que são confundidas com epilepsia e com as quais se deve estabelecer diagnóstico diferencial: as principais são as síncope cardiovasculares, as hipoglicemias, as parassonias, as enxaquecas, os episódios isquêmicos transitórios e os distúrbios dos movimentos involuntários. As CNEF são relativamente raras na prática clínica.

As CNEP são mais frequentes do que as CNEF, com prevalência estimada em 5% a 30% da população atendida em ambulatórios de epilepsia e em 20 a 60% nos centros de epilepsia de difícil controle (Marchetti et al., 2007). Além disso, 5,3 a 73% de pacientes com diagnóstico final de CNEP também apresentam epilepsia, portanto CE e CNEP não são diagnósticos excludentes (Marchetti et al 2010).

Assim sendo, o principal campo de diagnóstico diferencial para pacientes com manifestações convulsivas está entre as CE e as CNEP.

3. Impacto das CNEP não diagnosticadas

As CNEP levam a problemas sociais e psicológicos, ocorrendo em indivíduos jovens que se tornam incapazes de trabalhar ou estudar. Um período longo de doença precede a realização do diagnóstico de CNEP. Os pacientes podem ser diagnosticados e tratados como portadores de epilepsia, passando a enfrentar os mesmos problemas com que se deparam as pessoas com epilepsia: estigma, incapacitação no trabalho e acadêmica, dificuldades nos relacionamentos familiares e exclusão social.

Do ponto de vista econômico, a omissão de diagnóstico de CNEP pode ser extremamente danosa para o paciente. Martin et al. (1998) estimaram que o custo ao longo da vida, de uma pessoa com CNEP, em testes diagnósticos, procedimentos e medicamentos é em torno de U\$100.000.

Os pacientes com CNEP mostram claramente um aumento do desemprego após o início e no transcorrer no transtorno, pelo menos até o seu diagnóstico. A taxa de desemprego de longo prazo destes pacientes é de 70%. Os custos indiretos oriundos do desemprego pelas CNEP são estimados em 22 mil dólares americanos ao ano por cada paciente (Binder e Salinsky, 2007).

No entanto, o impacto mais diretamente vivenciado por estes pacientes é a iatrogenia associada aos tratamentos e procedimentos erroneamente direcionados para o tratamento da epilepsia. Os pacientes ficam expostos ao uso de doses elevadas de DAE, internações em serviços de emergência, administração endovenosa de DAE, internações em unidades de terapia intensiva, intubações endotraqueais e sedação por drogas anestésicas (Marchetti, 2019).

A comunicação inadequada do diagnóstico pode ter efeitos adversos e graves, podendo ocorrer aumento da frequência das crises e, se após isto o paciente se sentir bravo ou confuso, a probabilidade de ele procurar o tratamento adequado se reduz (Carton et al., 2003; Thompson et al., 2009). Por outro lado, o processo de comunicação do diagnóstico é potencialmente benéfico. A comunicação terapêutica do diagnóstico de CNEP leva 30% dos pacientes a cessarem de ter crises em 6 meses (Aboukasm et al., 1998; Kanner et al., 1999; Arain et al., 2007), provocando um impacto imediato na utilização do sistema de saúde (Martin et al., 1998; McKenzie et al., 2010; Razvi et al., 2012).

4. O papel do Vídeo - EEG

Para a confirmação do diagnóstico de epilepsia, também pode ser realizada a monitoração prolongada vídeo-eletroencefalográfica (VEEG). No VEEG, o paciente é submetido de maneira contínua (24 horas por dia), por tempo prolongado, ao acompanhamento simultâneo da atividade elétrica cerebral e do comportamento, frequentemente após a retirada ou redução das drogas antiepilépticas (DAE) de modo a se obter, numa situação hospitalar abrigada, com segurança, o registro de CE, CNEF e CNEP e o seu diagnóstico. Trata-se do padrão-ouro para a realização do diagnóstico de epilepsia e de CNEP (LaFrance et al 2013). No entanto, o VEEG é um recurso caro e escasso e somente uma minoria absoluta de pacientes com suspeita clínica de epilepsia realiza este exame (Marchetti 2019).

O exame de vídeo EEG é indicado para uma série de situações clínicas dentre as quais destacam-se: diagnóstico diferencial entre CE e CNEP, exclusão de simulações e transtornos factícios, avaliação pré-cirúrgica para cirurgia de epilepsia, avaliação para implante de estimulador vagal, diagnóstico de epilepsia e síndromes epilépticas de difícil controle e diagnóstico de transtornos mentais associados à epilepsia.

5. O PROJEPSI e a Unidade de VEEG do IPq HC FMUSP

As equipes do PROJEPSI e da Unidade de VEEG trabalham em estreita colaboração e também estão interligadas com os serviços de psiquiatria geral, neuroradiologia, neurocirurgia e neuropsicologia do IPq HCFMUSP, além das outras clínicas do complexo hospitalar do HC FMUSP, permitindo abordagem pormenorizada e completa de cada caso. Contam com neurofisiologistas (neurologistas especializados em EEG, VEEG e outros exames neurofisiológicos) experientes, psiquiatras com formação em neuropsiquiatria da epilepsia e de transtornos conversivos e dissociativos com mais de 20 anos de experiência no tema e equipe multidisciplinar (neuropsicologia, enfermagem, fisioterapia) específica para casos de interface neurológica e psiquiátrica.

As equipes do PROJEPSI e Unidade de VEEG do IPq HCFMUSP são uma referência nacional para o diagnóstico e tratamento de crises não epiléticas psicogênicas, com publicações científicas nacionais e internacionais na área.

6. Como se faz o diagnóstico diferencial de CE e CNEP no VEEG

Como relatado anteriormente, o procedimento de diagnóstico diferencial de CE e CNEP no VEEG consiste em uma internação prolongada para registro simultâneo e gravado de atividade elétrica cerebral e comportamento. O paciente é acompanhado continuamente (24 horas por dia) por um período longo, porém variável, de acordo com as circunstâncias. Na maioria dos casos se retiram as DAE e o objetivo desta conduta é o registro mais completo possível da atividade elétrica cerebral básica do indivíduo em

diferentes situações fisiológicas (vigília e sono) e o registro dessa atividade durante ou próximo à ocorrência de crises. O diagnóstico das CE e CNEP é realizado em função da semiologia das crises observadas e da ocorrência ou não de descargas epiléticas durante a sua ocorrência ou imediatamente antes ou depois delas. As crises observadas durante o registro no VEEG precisam ser submetidas a posterior validação clínica (processo de verificação se o ocorrido no vídeo é o que ocorre no cotidiano do paciente) através de cotejamento com dados obtidos na anamnese neuropsiquiátrica e através da apresentação das crises gravadas aos observadores relevantes participantes do processo de diagnóstico diferencial (Marchetti et al 2009).

A ILAE (International League Against Epilepsy) definiu que embora o diagnóstico de CNEP possa ser realizado em condições clínicas habituais com razoável nível de convicção, o padrão-ouro para o diagnóstico de CNEP é a observação de crises com semiologia típica de CNEP e desacompanhadas de descargas epiléticas no VEEG (LaFrance et al 2013). Entretanto, o registro no VEEG não tem duração definida e isto decorre do fato de que a ocorrência de CE e CNEP apresenta um grau considerável de imprevisibilidade. Assim, intuitivamente sabemos que quanto mais tempo de registro tivermos, maior será a chance de registrarmos as crises que ocorrem no cotidiano. A aplicação prática deste raciocínio encontra como obstáculos o custo elevado do VEEG, precificado em termos de

horas de exame, e a demora na sua realização, aspectos que competem com as necessidades de estabelecimento de um diagnóstico com nível de acurácia satisfatório.

Em função disso foi importante definir o tempo de VEEG necessário para o estabelecimento do diagnóstico diferencial desse grupo de pacientes, com um nível de acurácia necessário que a situação enfrentada demandava.

Friedman e Hirsch demonstraram que com três dias de VEEG 67% das CE e 83% das CNEP são diagnosticadas, parcela que sobe para 95% de ambas as crises quando são utilizados sete dias de registro, e se mantivermos o paciente sob registro por duas semanas atinge-se uma sensibilidade de até 100% para o diagnóstico de qualquer tipo de crise (Friedman e Hirsch 2009).

7. Metodologia da investigação

Em função da necessidade de elucidação diagnóstica definitiva os pacientes foram submetidos a VEEG por 14 dias (aproximadamente 300 horas de avaliação). Durante este período foi registrada atividade elétrica cerebral com montagem de eletrodos de escalpo pelo sistema internacional 10-20. Foram registradas atividade de base em vigília e sono, atividade elétrica interictal epiléptica ou não epiléptica e atividade epiléptica ictal quando presentes. Foram retiradas todas as DAE. Pacientes foram submetidos a provas de ativação neurofisiológicas (hiperventilação e fotoestimulação) e técnicas de indução de CNEP (sugestão ou sugestão associada a hiperventilação ou fotoestimulação). Foram

registrados os eventos espontâneos e induzidos. Em todos os casos em que foram obtidas CE ou CNEP foi realizada a validação clínica conforme descrito acima. Durante o período de realização do VEEG todos os pacientes foram submetidos a anamnese neuropsiquiátrica, exames neurológico e psiquiátrico, RM cerebral, LCR (quimiocitológico, eletroforese de proteínas, pesquisa de bandas oligoclonais, imunologia para sífilis, imunologia para HS, PCR para HS), avaliação neuropsicológica e testes psicológicos objetivos (aplicados pelo examinador) e subjetivos (inventários de autoaplicação pelo paciente). Todos também foram submetidos a exames subsidiários avaliando os seguintes: eletrólitos (Na, K, Ca, Ca iônico, Mg, P, Cl), função hepática (BTF, FA, Gama GT, TGO, TGP, TP, TTPA) função pancreática (amilase, lipase), função renal (U, Cr, depuração de Cr), função tireoidiana (T4 livre, TSH), perfil lipídico (colesterol TF, triglicérides), perfil glicêmico (glicemia de jejum, Hb glicada), metabolismo de ferro (Fe, ferritina, transferrina, capacidade total de ligação) provas de atividade inflamatória (VHS, PTF, C3, C4, PCR), autoimunidade (FR, FAN), hemograma completo, dosagem de ácido fólico, dosagem de vitamina B12, dosagem de vitamina D, sorologia para doenças infecciosas (hepatite B, hepatite C, HIV, sífilis) e Beta HCG para os pacientes do sexo feminino. Além dos exames acima, conforme a necessidade de cada caso foram realizados outros exames ou avaliações, incluindo dosagem sérica de DAE, angioRM arterial e venosa cerebral, RM de coluna torácica e lombar, endoscopia digestiva alta,

ultrassonografia de pé, avaliação oftalmológica, avaliação otorrinolaringológica, avaliação hematológica e avaliação ortopédica.

Todos os casos foram discutidos em ao menos duas reuniões clínicas com participação de toda a equipe, ocasião em que foram elaborados os diagnósticos neurológicos, psiquiátricos e foram realizadas a formulação causal e compreensão psicológica de cada caso individual.

Ao final do período de registro e avaliação no VEEG cada paciente e seu responsável receberam a comunicação terapêutica, realizada pessoalmente pelo coordenador do Projeto, o Dr. Renato Luiz Marchetti, processo em que foram fornecidas as informações e esclarecidas as dúvidas. Tal procedimento durou em média uma hora para cada caso.

8. Resultados

8.1 Dados biográficos

Observação: quando forem citados individualmente, os pacientes serão referidos pelo número de entrada no processo de investigação, variando, portanto, de número 1 a número 12.

Foram avaliados 12 pacientes, com idades entre 11 e 17 anos, com média de idade de 14 anos. Dez pertenciam ao sexo feminino e dois ao masculino. Tinham entre quatro e 11 anos de educação formal, com média de 8,5 anos. Todos eram procedentes de Rio

Branco, no Acre, estudantes, solteiros e morando com familiares. Onze pertenciam à classe C e um à classe D (classificação social pela ABEP 2018).

8.2 Diagnósticos neurológicos e psiquiátricos

Dez pacientes não apresentaram registro de atividade interictal epiléptica ou CE durante a investigação. Em nove destes casos houve o registro de eventos com semiologia típica de CNEP desacompanhados de descargas epilépticas. Tais pacientes receberam diagnóstico positivo de CNEP com nível de convicção definitivo (nível documentado da ILAE). Um destes pacientes (número 9) não apresentou eventos durante a investigação. Este paciente recebeu diagnóstico positivo de CNEP com nível de convicção provável (nível clínico da ILAE). Estes dez pacientes receberam diagnóstico negativo de epilepsia com nível de convicção definitivo (ver tabela 1). O diagnóstico psiquiátrico destes dez pacientes foi de convulsões dissociativas pela CID 10 (F44.5).

Dois pacientes (números 7 e 8) apresentaram registro de atividade interictal epiléptica durante a investigação. Em um deles (paciente número 8) houve o registro de CE. Nenhum destes dois pacientes apresentou eventos com semiologia típica de CNEP desacompanhados de descargas de descargas epilépticas. Estes dois pacientes receberam diagnóstico positivo de epilepsia com nível de convicção definitivo. Os dois receberam diagnóstico negativo de CNEP com nível definitivo (ver tabela 1). Eles serão discutidos com mais detalhes adiante.

| Nº | Interictal | Nº CE | Nº CNEP | Diag. | Nível C. Diag. |
|----|------------|-------|---------|-------|----------------|
| 1 | AHE | 0 | 2 | CNEP | Def |
| 2 | N | 0 | 3 | CNEP | Def |
| 3 | N | 0 | 2 | CNEP | Def |
| 4 | N | 0 | 1 | CNEP | Def |
| 5 | N | 0 | 2 | CNEP | Def |
| 6 | N | 0 | 2 | CNEP | Def |
| 7 | E | 0 | 0 | Epi | Def |
| 8 | E | 1 | 0 | Epi | Def |
| 9 | N | 0 | 0 | CNEP | Clin |
| 10 | N | 0 | 1 | CNEP | Def |
| 11 | N | 0 | 1 | CNEP | Def |
| 12 | N | 0 | 1 | CNEP | Def |

Tabela 1- Apresentação dos resultados dos 12 pacientes: CE, CNEP, diagnósticos e nível de convicção de diagnóstico (AHE: alentecimento hemisfério esquerdo; N: atividade normal; E: atividade epileptiforme; Def: definitivo; Clin: clínico)

8.3 Resultados e discussão da avaliação neurológica

Todos os 12 pacientes foram submetidos a extensa avaliação neurológica que, por vezes, extrapolou o protocolo inicialmente organizado de acordo com as necessidades individuais de cada um. Destacaremos a seguir as alterações encontradas nesse cenário.

Traçado eletroencefalográfico durante o VEEG

Apenas três dos 12 pacientes apresentaram alterações no traçado eletroencefalográfico durante a monitorização (ver tabela 2). A paciente número 1 apresentou atividade de base com alentecimento das ondas cerebrais no hemisfério cerebral esquerdo, em decorrência de TCE sofrido em dezembro de 2018 por acidente motociclístico (após o início do quadro neurológico que a paciente já apresentava após a sua vacinação).

Os pacientes 7 e 8, relatados anteriormente, apresentaram atividade epileptiforme generalizada e focal, sendo que somente o paciente 8 teve crises durante a monitorização. Em ambos, a atividade foi compatível com Epilepsia Generalizada Idiopática. Nesses casos, a vacina foi apenas o gatilho do quadro referido. (Seneviratne et al, 2017; Betting et al, 2006; Vargas et al, 2018; Mullen e Berkovic, 2018; Myers e Mettford, 2015; Verbeek et al, 2014)

| Pacientes | Atividade de Base | Atividade Epileptiforme | Crises |
|-----------|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| 1 | Alentecimento no hemisfério E | Ausente | CNEP |
| 2 | Normal | Ausente | CNEP |
| 3 | Normal | Ausente | CNEP |
| 4 | Normal | Ausente | CNEP |
| 5 | Normal | Ausente | CNEP |
| 6 | Normal | Ausente | CNEP |
| 7 | Normal | Generalizada + Focal | Sem crises |
| 8 | Normal | Generalizada + Focal | Crises mioclônicas |
| 9 | Normal | Ausente | Sem crises |
| 10 | Normal | Ausente | CNEP |
| 11 | Normal | Ausente | CNEP |
| 12 | Normal | Ausente | CNEP |

Tabela 2- Apresentação dos resultados do Vídeo-EEG após a monitorização dos 12 pacientes

Ressonância Magnética (RM) e Angio-RM

Todos pacientes realizaram RM cerebral. Cinco tiveram indicação para ser realizado também a angioRM arterial e venosa cerebral (ver tabela 3).

O paciente número 1 apresentou gliose na região temporal esquerda, como sequela do TCE já relatado anteriormente. Os pacientes de números 2 e 9 apresentaram aumento do volume global da hipófise. O paciente 4 apresenta discreta assimetria hipocampal (menor à direita). A RM do paciente de número 12 evidenciou diminutos focos de gliose em substância branca subcortical. Em todos estes casos as alterações obtidas foram consideradas achados de exame sem significado patológico evidente e não há relação causal com a vacina (Chanson et al, 2001; Han et al, 2016; Dawit et al, 2019).

Nos casos dos pacientes de números 5 e 6 a angioRM arterial e venosa cerebral mostrou assimetria e/ou hipoplasia dos seios venosos, uma variante da normalidade presente em até 49% casos (Zouaoui A & Hidden G, 1988).

No paciente de número 5 foi observada a presença de heterotopia subcortical associada a provável displasia cortical, uma malformação cerebral com potencial epileptogênico importante. No entanto, a avaliação no VEEG e a história clínica do paciente descartaram epilepsia em nível definitivo e o seu diagnóstico foi positivo para CNEP em

nível definitivo. A lesão encontrada trata-se de uma malformação congênita e não há relação causal com a vacina. Ressaltamos a necessidade de acompanhamento a longo prazo por conta do risco para epilepsia.

| Pacientes | RM | AngioRM |
|-----------|---|----------------------------|
| 1 | Gliose Temporal E – sequela TCE | NR |
| 2 | Aumento hipófise | NR |
| 3 | Normal | Normal |
| 4 | Hipocampos assimétricos, menor a D | NR |
| 5 | Heterotopia subcortical + displasia (congênito) | Hipoplasia seios venosos E |
| 6 | Normal | Assimetria seios venosos |
| 7 | Normal | NR |
| 8 | Normal | NR |
| 9 | Aumento hipófise | Normal |
| 10 | Normal | NR |
| 11 | Normal | Normal |
| 12 | Focos alteração sinal subst. branca | NR |

Tabela 3 - Apresentação dos resultados das RM e Angio-RM (NR= Não realizou).

LCR

Os resultados dos exames de LCR estão descritos na tabela 4. Em 10 pacientes não foram encontradas alterações.

No paciente de número 5 ocorreu acidente de punção com aumento isolado da celularidade sem significado patológico evidente.

No paciente de número 2 foi constatado aumento de celularidade. Discutiremos este achado e a sua potencial relevância no contexto do caso clínico, que será detalhado a seguir.

Essa paciente tomou a primeira dose da vacina em 2014 e após uma semana passou a apresentar um conjunto de sintomas físicos polimorfo e flutuante (dores nos membros inferiores, cefaleia, sonolência, vômitos, inapetência e perda de peso). Recebeu a segunda dose de vacina um ano depois (em 2015). Após três dias passou a apresentar epistaxes e episódios frequentes de perda da consciência não convulsivos prolongados. Três anos após a segunda dose de vacina (em maio de 2018), a paciente apresentou quadro de dor súbita em região trocantérica direita, aguda, aguda e intensa seguida de perda de força em MID. Foi internada e iniciou-se investigação do quadro. Inicialmente foi identificado cisto em região de cabeça de fêmur direita tratado com antibióticos, sem sucesso. Houve evolução do quadro com perda de força ascendente em MMII, incapacidade de deambulação, acometimento da musculatura do pescoço, dificuldade para deglutir, necessidade de sondagem para se alimentar, necessidade de sondagem para urinar e associação com quadro algico difuso. Não chegou a ser entubada. Foi levantada hipótese de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) pela equipe médica que a acompanhou; permaneceu vários meses internada, inicialmente em semi-UTI e posteriormente em enfermaria, onde pela primeira vez entrou em contato com outros

pacientes com outros quadros atribuídos à vacina HPV4. Após seis meses, já recuperada, surgiram os sintomas convulsivos diagnosticados atualmente como CNEP.

Não é possível afastar a hipótese de SGB em 2018, o que possivelmente explicaria o aumento de celularidade encontrado no LCR. No entanto, o estudo detalhado da história clínica do paciente revela a presença de quatro anos de sintomas somáticos e neurológicos atípicos não convulsivos compatíveis com doença psicogênia pós-vacinal durante um período de quatro anos após o que e concomitante com o seu desaparecimento surge o quadro suspeito de SGB, e em seguida ao seu encerramento e após exposição a outros pacientes com manifestações convulsivas surge o quadro atual de CNEP. O curso dos sintomas é compatível com a evolução de uma doença psicogênica pós-vacinal com diferentes padrões de sintomas somatoformes e conversivos em sucessão.

Casos de SGB podem ser causados pela vacina contra Influenza, mas por definição essa relação existe quando ocorreram em até 42 dias de vacinação (CDC, 2017). Não existem evidências associando a vacina de HPV4 com SGB (Deceuninck G et al, 2018) e no caso em questão não há associação temporal (a paciente de número 2 recebeu vacinação para HPV4 três anos antes da suposta SGB).

| Pacientes | Celularidade | Proteína | Glicose | BOG | EFP | PCRs |
|-----------|--------------|----------|---------|----------|-------|----------|
| 1 | 3 | 29 | 67 | negativo | 10,1% | negativo |
| 2 | 9 | 22 | 59 | negativo | 8,1% | negativo |
| 3 | 1 | 25 | 51 | negativo | 9,3% | negativo |

| | | | | | | |
|----|---------------|----|----|----------|-------|----------|
| 4 | 1 | 26 | 56 | negativo | 8,5% | negativo |
| 5 | 12 (acidente) | 38 | 54 | negativo | 13,2% | NR |
| 6 | 3 | 24 | 56 | negativo | 8,2% | NR |
| 7 | 2 | 29 | 55 | negativo | 6,7% | NR |
| 8 | 1 | 17 | 65 | negativo | 7,9% | NR |
| 9 | 1 | 25 | 62 | negativo | 8,2% | NR |
| 10 | 3 | 28 | 64 | negativo | 9,3% | NR |
| 11 | 1 | 12 | 65 | negativo | 10,5% | NR |
| 12 | 3 | 32 | 56 | negativo | 13,8% | negativo |

Tabela 4 - Apresentação dos resultados dos exames de líquido (BOG: bandas oligoclonais; EFP: eletroforese de proteínas; PCR: reação em cadeia da polimerase).

8.4 Fatores de risco para CNEP

Na tabela 5 apresentamos os fatores de risco para CNEP que foram observados.

Discutiremos aqui os principais: em sete pacientes ocorreram reações vacinais inespecíficas transitórias. Os 10 pacientes com CNEP sofreram exposição a diferentes estímulos que contribuíram para o desencadeamento ou a piora de sintomas através de mecanismos de sugestibilidade ou modelagem (exposição a outros pacientes, vídeos, etc.). Todos estes pacientes receberam cuidados excessivos como superproteção, restrições sociais ou outros. Nove pacientes viviam em ambiente familiar disfuncional e cinco deles sofreram negligência na infância.

Além dos fatores apresentados na tabela 5, também foram aventados os seguintes fatores:

- Privação material significativa.
- Estrutura social patriarcal em choque com desemprego masculino

- Crenças antivacinationistas
- Condições adversas de vacinação
- Demora para o diagnóstico
- Hostilização por agentes de saúde
- Reforço e contágio pela rede social

| N o | R pós-Vac | Exp | C Exc | G Soc | A D Crônica | A T mental | A F Pq | F Disf | Traum a | Negl |
|--------|-----------|-----|-------|-------|----------------|---------------|--------|--------|------------|------|
| 1 | X | X | X | X | | | | X | | |
| 2 | | X | X | | X | | X | X | | X |
| 3 | X | X | X | | | | | X | | X |
| 4 | X | X | X | | | | X | X | | X |
| 5 | X | X | X | | | X | X | X | X | |
| 6 | | X | X | X | | | | X | | X |
| 9 | X | X | X | | X | | | X | | |
| 10 | | X | X | | | | | | | |
| 11 | X | X | X | | | | | X | X | X |
| 12 | X | X | X | | | | X | X | | |

Tabela 5 - Apresentação dos resultados dos fatores de risco de CNEP (R pós-Vac: reação pós vacinal; Exp: exposição; C Exc: cuidados excessivos; AD Crônica: antecedente de doença crônica; AT mental: antecedente de transtorno mental; AF Pq: antecedente familiar psiquiátrico; F Disf: família disfuncional; Negl: negligência)

8.5 Considerações importantes sobre as CNEP e outras manifestações psicogênicas

As CNEP cursam com alterações da consciência, sintomas subjetivos e motores que não tem explicação orgânica (epiléptica ou não), têm motivação psicológica inconsciente e são involuntárias, diferentemente do que ocorre com os transtornos factícios e as simulações. Os pacientes com CNEP acreditam fortemente apresentarem uma doença de natureza somática, em sua maioria epilepsia. Pela dificuldade diagnóstica e impacto médico e social, representam o principal problema de diagnóstico diferencial com epilepsia e, com frequência, obrigam à realização de VEEG e avaliação psiquiátrica especializada concomitante. A CID 10 reserva para estes casos a categoria diagnóstica de convulsões dissociativas (F44.5), do grupo dos transtornos de conversão (dissociativos).

Quando falamos sobre manifestações de origem psicogênicas, onde as CNEP se incluem, nunca é demais ressaltar alguns pontos (Marchetti et al, 2007; Marchetti, 2019; Baslet, 2012; LaFrance et al, 2013).

Os sintomas são involuntários, isto é, o paciente não "produz", nem "finge" muito menos "inventa" os sintomas. Ele simplesmente os sente. Não por falha de caráter, nem pra chamar a atenção ou por falta do que fazer. Mas porque está adoecido, sem condições de controlar parte do funcionamento do seu cérebro.

Não é simulação ou síndrome factícia. Os diagnósticos mais comuns são os transtornos dissociativos conversivos e os somatoformes sem outra especificação. Podem ou não

estar associados a outros diagnósticos clínicos, neurológicos ou psiquiátricos. Precisamos ver o paciente globalmente.

Causa sofrimento, incapacitação e risco para a saúde devido a iatrogenias. Como todo adoecimento, as manifestações psicogênicas também causam sofrimento ao paciente e sua família, com relações muitas vezes desgastadas e indivíduos no "limite emocional". Estudos mostram vários tipos de impacto associados, como a menor escolarização, incapacitação para o trabalho levando a dificuldade econômica em muitos casos, entre outros. Porém, é o risco para a saúde devido a iatrogenias que costuma chamar mais a atenção. Sem um diagnóstico adequado e "vagando" por diversos especialistas e pronto-socorros, esses indivíduos são expostos a hipermedicalização, procedimentos médicos invasivos desnecessários e maior risco de seqüela ou morte secundária a essas iatrogenias.

É tratável. O tratamento não é simples e nem se baseia numa só abordagem. Na maioria das vezes, é preciso cuidar das comorbidades associadas além de instituir um tratamento específico para a remissão parcial ou total dos sintomas psicogênicos.

Múltiplas causas psicológicas e sociais. O surgimento de quaisquer manifestações psicogênicas ocorre mediante ao alinhamento de uma série de fatores. História pessoal e/ou familiar de negligência, traumas e doenças clínicas; sugestibilidade e crença patogênica na doença são algumas das causas mais frequentes.

Pode ser desencadeada por procedimentos médicos, dentário ou por vacinação de qualquer tipo. O procedimento pode ser o gatilho para o aparecimento das manifestações psicogênicas que muitas vezes já estavam latentes no paciente ou ocorriam de forma menos incapacitante anteriormente.

9. Conclusões

- I. Dez pacientes receberam diagnóstico final de crises não epiléticas psicogênicas (CID10 F44.5).
- II. Nestes dez casos as crises não epiléticas psicogênicas ocorreram após um período de tempo variável de manifestações somáticas e neurológicas atípicas não convulsivas sem explicação orgânica, isto é, sintomas somatoformes e conversivos.
- III. Foram encontrados vários fatores de risco psicossocial para crises não epiléticas psicogênicas e outras manifestações somatoformes e conversivas.
- IV. Em todos os casos de crises não epiléticas psicogênicas a vacinação foi considerada o evento desencadeador. O mecanismo não está relacionado às propriedades biológicas da vacina, mas sim ao estresse do ato de vacinar, caracterizando-se o diagnóstico de doença psicogênica pós-vacinal.
- V. Dois pacientes receberam diagnóstico final de epilepsia generalizada idiopática. Nestes dois casos a vacinação pode ser considerada como o evento desencadeador.

- VI. Em uma paciente com crises não epiléticas psicogênicas constatou-se a presença de uma heteropia subcortical associada a provável displasia, malformação cerebral com risco significativo de desenvolvimento de epilepsia no futuro.
- VII. Em uma paciente com crises não epiléticas psicogênicas constatou-se a presença de uma lesão sequelar por trauma crânio encefálico com risco baixo de desenvolvimento de epilepsia no futuro.
- VIII. Em uma paciente com crises não epiléticas psicogênicas houve um achado de aumento de celularidade no LCR, que poderia estar relacionado a referida Síndrome de Guillain-Barré que apresentou, contudo, não associado temporalmente ou causalmente à vacinação pelo HPV4. Essa provável Síndrome de Guillain-Barré não foi comprovada de forma definitiva e uma hipótese alternativa é o de paralisia psicogênica.
- IX. Em vários pacientes com crises não epiléticas psicogênicas foram encontrados achados de exames sem significado clínico definido.
- X. Em nenhum caso (nem de crises não epiléticas psicogênicas e nem de epilepsia) foi estabelecido qualquer nexos causal biológico com a vacina HPV4.

10. Recomendações

10.1 Introdução

As recomendações que se seguem são baseadas nas avaliações clínicas dos 12 pacientes realizadas pelo Projepsi - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As recomendações visam a prevenção e o tratamento da doença psicogênica de massa que se iniciou após a vacinação contra o HPV, no Acre, no período entre 2014 e 2019 e vão ao encontro do que estipula a World Health Organization. De acordo com a WHO (2018, p. 2), a alegação que a vacinação pode causar eventos adversos deve ser rapidamente e efetivamente abordada. Caso contrário, ocorre uma perda de confiança, por parte da população, o que acarreta sérios prejuízos às campanhas de imunização. Ações apropriadas, com rigor científico, devem ser tomadas, para que haja, por um lado, minimização dos efeitos adversos sobre os indivíduos saudáveis e, por outro lado, a maximização dos programas de imunização (WHO, 2018, p.2).

A partir das avaliações realizadas, da formulação dos possíveis fatores causais individuais e sistêmicos envolvidos com os sintomas, e da compreensão dos mecanismos psicológicos e sociais subjacentes, chegamos à conclusão de que se trata de uma doença psicogênica de massa, uma provável epidemia, com curso crônico e que se encontra, no momento, em atividade.

Levando-se em conta que a população do Acre é estimada em 881.935 (IBGE, 2019) e que a incidência anual de casos novos de distúrbio por crise não-epiléptica psicogênica é

5/100.000 (Duncan et al., 2011), esperava-se que, entre 2014 e 2019 surgiriam, aproximadamente, 30 casos novos de CNEP. Entretanto, conforme informação obtida através do serviço de notificação de Rio Branco, da Secretária de Saúde do Estado do Acre, neste período surgiram aproximadamente 90 casos. Este número, que possivelmente está subestimado, aponta para a dimensão do problema.

Dentre os Eventos Adversos à Vacinação, a WHO reconhece a Resposta ao Estresse Desencadeada pela Vacinação (REDV) - *Immunization Triggered Stress Response*, também denominada Reação de Ansiedade Relacionada à Imunização - *Immunization anxiety*. A WHO prefere a utilização do termo REDV porque este termo abrange além dos sintomas e sinais de ansiedade relacionados ao ato de vacinação, uma série de outras manifestações que não são típicas de ansiedade, tais como tontura, dor de cabeça, síncope e transtornos conversivos (WHO, 2018, p. 19). Assim, os achados de diagnóstico dos pacientes avaliados, síncope, crise não-epiléptica psicogênica e sintomas somáticos inespecíficos, alinham-se com o que é descrito no manual da WHO.

10.2 Medidas preventivas

Com exceção dos dois pacientes portadores de epilepsia, todos os demais apresentaram sintomas pós-vacinais duradouros, que foram, inclusive aumentando de frequência e gravidade, e que culminaram com as crises não-epilépticas psicogênicas. Embora a

relação entre sintomas peri-vacinais e pós-vacinais não seja estabelecida, recomenda-se a prevenção dos REDV peri-vacinais.

10.3 Medidas preventivas peri-vacinais

10.3.1 Melhora da informação e comunicação sobre os benefícios da vacina para pais

e adolescentes. As mães e filhas avaliadas pelo Projepsi desconheciam os efeitos da vacina.

10.3.2 Realização da vacinação com data previamente programada.

Maior parte dos pacientes e familiares foram surpreendidos pela aplicação da vacina.

10.3.3 Melhores condições nos locais de administração da vacina

A. espaços arejados para reduzir risco de síncope vaso-vagais

B. locais em que seja possível sentar-se antes, durante e após a vacinação

C. uso de barreiras visuais (cortinas, baias) para não expor as possíveis reações à vacina.

Isso porque alguns pacientes avaliados relatam ter visto algum colega cair ao solo após o ato de vacinação.

10.3.4 Constar nas bulas das vacinas, como efeitos adversos, os sintomas de resposta ao estresse desencadeados pela vacinação, tais como síncope e crises não epiléticas psicogênicas

10.4 Medidas preventivas pós-vacinais – central de notificação

10.4.1 Busca ativa de pacientes com sintomas pós-vacinais.

Em função da evolução duradoura e progressiva dos sintomas pós-vacinais dos pacientes avaliados pelo Projepsi, sugere-se uma busca ativa dos pacientes que foram incluídos no sistema de notificação da Secretária da Saúde do Estado do Acre. O objetivo, conforme será visto adiante, é realizar o diagnóstico precoce caso esses pacientes tenham uma evolução desfavorável de sintomas.

10.4.2 Detecção precoce de sintomas psicogênicos pós-vacinais

Sabe-se que um dos pontos de fragilidade na abordagem das doenças psicogênicas é a demora no diagnóstico. Para se ter uma ideia, nos EUA, o tempo entre o início dos sintomas das crises não-epilépticas psicogênicas e o diagnóstico é de sete anos (Brown et al., 2011). Além do impacto médico e social, dois outros aspectos precisam ser, aqui, considerados. Em primeiro lugar, existe um consenso entre os pesquisadores de doenças psicogênicas de que quanto mais rápido for o diagnóstico, melhor é o prognóstico (Reuber et al., 2009). Em segundo lugar, quanto mais tempo os pacientes permanecem com sintomas psicogênicos ativos, maior a chance que seus sintomas sejam observados por outros potenciais pacientes, o que pode influenciar o mecanismo psicológico de modelagem de sintomas desses potenciais pacientes.

Nesta direção, propõe-se um **protocolo para a detecção precoce de sintomas psicogênicos – (protocolo 1)**. Este protocolo tem por objetivo buscar elementos

clínicos que garantam uma consistência nosológica para a doença psicogênica.

Para tanto, é importante a definição de uma equipe técnica e sua capacitação.

10.5 Medidas de enfrentamento da situação atual

Para abordar o problema atual, é fundamental a definição de uma equipe de técnicos (médico neurologista, médico psiquiatra, psicólogos, assistente social) com horas de atendimento disponíveis, além da capacitação dos envolvidos para as diferentes abordagens. Em função das comorbidades psiquiátricas que os pacientes com crises não epiléticas psicogênicas podem apresentar, tais como, depressão, ansiedade, tentativas de suicídio e transtorno de personalidade, recomendamos que além de equipe técnica treinada, possa-se contar com os atendimentos ambulatoriais individuais e em grupo, hospital-dia e internação psiquiátrica de retaguarda.

10.5.1 Diagnóstico precoce pela equipe médica

Como relatado anteriormente, quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o prognóstico.

Dessa forma, propõe-se um protocolo para o diagnóstico de doença psicogênica (**protocolo 2**), particularmente das crises não-epiléticas psicogênicas, desenvolvido pela equipe do Projepsi. Este protocolo constará, entre outros, de um roteiro de história médica, indicações de registro de crise e solicitações de exames que auxiliarão na definição do diagnóstico.

10.5.2 Determinação dos níveis de convicção do diagnóstico de CNEP

Sabe-se que a monitorização pelo vídeo-EEG é financeiramente inviável para todos os pacientes, devendo ser realizada em casos muito específicos, onde não se consegue definir um diagnóstico final. Propõe-se, então, a utilização de um protocolo para definir o grau de convicção de diagnóstico (**protocolo 3**). Este protocolo desenvolvido pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (LaFrance et al. 2013) avalia o grau de convicção através de critérios clínicos bem estabelecidos.

Os resultados das avaliações e exames, assim como a definição do grau de convicção de diagnóstico deveriam ser gerenciados por um técnico (médico) do Ministério da Saúde. Caberia a este técnico estabelecer ou não a necessidade de um vídeo-EEG.

10.5.3 Definição de uma unidade de urgência específica para o atendimento dos pacientes

Embora parte do tratamento desses pacientes seja a orientação que se evite as idas às unidades de urgência em função das crises, alguns pacientes e familiares continuam a buscar estes serviços. Nessa direção, propõe-se que se defina uma unidade específica cujos técnicos (médicos, enfermeiros, assistentes sociais) possam ser capacitados para abordar os casos de doença psicogênica. Por sua

vez, o médico responsável pelo caso ambulatorialmente, deverá ser notificado da passagem do paciente na unidade de urgência.

10.5.4 Ações de esclarecimento nas redes sociais e na grande mídia

Sugere-se que informações verdadeiras e confiáveis sobre os efeitos da vacina contra o HPV possam ser veiculadas pelas mídias (televisão, revistas, rádio) e pelas redes sociais (facebook, twitter, youtube). Na avaliação dos pacientes pelo Projepsi ficou evidente que tantos os pacientes, como seus familiares, estão bastante influenciados pelas informações disponíveis pelas redes sociais e grandes mídias. As crenças anti-vacinais são propagadas intensamente através de centenas de mensagens semanais, o que exige do Ministério da Saúde estratégias tecnológicas e de conteúdos que possam neutralizar os efeitos nocivos dessas influências.

Observou-se também, entre os pacientes e familiares avaliados, um grande preconceito aos diagnósticos de natureza psiquiátrica ou psicológica. Caberiam também ações sociais que pudessem minimizar o mal estar associado a tais diagnósticos. O preconceito relacionado os diagnósticos de natureza psiquiátrica assim como as crenças anti-vacinais são agravantes sistêmicos da doença psicogênica de massa. O não combate a essas condições funciona com um fator perpetuador do problema.

11. Tratamento

O tratamento dos pacientes com crise não-epiléptica psicogênica foi desenvolvido pelo Projepsi (Kurcgant, 2019) e poderá ser adaptado para o atendimento dos pacientes avaliados pelos técnicos do Acre (médicos, psicólogos, assistente social). Os objetivos do tratamento são a cessação ou diminuição das crises; redução dos danos e iatrogenias; melhora da qualidade de vida e reabilitação psicossocial; aceitação do diagnóstico e adesão ao tratamento; e prevenção e tratamento das recaídas. O tratamento é dividido em duas partes, o manejo geral que se destina a todos os técnicos envolvidos com o tratamento e o manejo específico e individualizado que depende da compreensão psicológica de cada caso e envolve o tratamento das comorbidades psiquiátricas e intervenções psicossociais, como atendimentos psicológicos, grupos psicoeducativos e orientação aos cuidadores.

A efetividade e a especificidade do tratamento exigem capacitação da equipe de técnicos envolvido. O Projepsi se propõe a fazer o treinamento para o diagnóstico e treinamento no formato que for acordado pelas partes (curso presencial, curso *online*). Além disso, o Projepsi fornecerá o **Manual de Manejo Geral e o Manual de Manejo Específico**. Para a abordagem dos casos é importante que sejam estabelecidos algumas funções técnicas:

Gerente do caso: cada paciente deverá ter um médico que gerencie o caso. Todas as solicitações de exames e encaminhamentos deverão ser centralizados pelo gerente do caso. Cabe a este médico manter contato com o técnico do Ministério da Saúde para definir o grau de convicção de diagnóstico de crises não-epilépticas psicogênicas e, assim, decidir pela necessidade ou não de monitorização por vídeo-EEG.

Clínico geral: os casos com sintomas somáticos mais inespecíficos, assim como os pacientes com crises não-epilépticas psicogênicas devem fazer consultas periódicas com o clínico geral. Como foi mencionado anteriormente, este técnico deve fazer parte da equipe e alinhar-se com os propósitos do tratamento.

Supervisão dos casos: o Projepsi, conforme for acordado entre as partes, se dispõe a supervisionar os casos, tanto o diagnóstico quanto o tratamento.

11.1 Ações psicoeducativas nas escolas

Seria desejável que o Ministério da Saúde viabilizasse ações nas escolas de Rio Branco e Acre com o objetivo de informar e orientar professores e funcionários no manejo dos alunos com diagnóstico de crises não-epilépticas, para que estes permaneçam nas escolas. Isso porque a grande maioria dos pacientes avaliados parou de frequentar as escolas em função das crises. Além do impacto pessoal e social, a evasão escolar funciona como um forte fator perpetuador individual e sistêmico da doença. Ao não ir à escola, o próprio paciente, seus familiares, e os demais alunos da escola passam a

acreditar que as crises são graves, refratárias e crônicas, o que reforça a ideia de doença para todos.

Por outro lado, se não houver uma orientação adequada na escola, corre-se o risco de que as crises sejam observadas pelos demais alunos, o que pode influenciar nos seus mecanismos psicológicos de modelagem de sintomas, principalmente, em adolescentes mais vulneráveis e sugestionáveis.

11.2 Intervenções sociais nas famílias

Todas as famílias dos pacientes avaliados pelo Projepsi apresentavam uma situação econômica e social desfavorável. Chamou a atenção o fato que a maior parte dos adultos homens estivessem desempregados ou fazendo trabalhos esporádicos. A maior parte das famílias contava somente com o salário das mães e com o bolsa-família. Esta situação traz uma sobrecarga para essas mulheres que, além de cuidarem dos filhos doentes, precisam trabalhar de forma mais intensa. Assim, seria desejável algum tipo de intervenção social que ajudasse na profissionalização desses homens, assim como a viabilização de algum trabalho que pudesse contribuir com a renda dessas famílias.

Com a repercussão das condições de saúde dos pacientes nas mídias sociais e a crença equivocada de uma doença orgânica grave, crônica, causada pela vacina contra o HPV faz com que muitas famílias, de forma implícita, tenham a expectativa de receberem algum tipo de ressarcimento do Estado. Esta espera, por parte dos adultos, contribui

fortemente para a manutenção dos sintomas dos pacientes já que esses são a “garantia” de alguma indenização.

11.3 Medidas caso haja um aumento de notificação de casos

11.3.1 Diagnóstico precoce

Reiteramos que quanto antes for realizado o diagnóstico, melhor é o prognóstico. Em outras palavras, o diagnóstico precoce seguido de um tratamento adequado garante menor gravidade e cronicidade aos sintomas.

11.3.2 Ações de esclarecimentos nas redes sociais e na grande mídia

Acreditamos que as estratégias tecnológicas e de conteúdo a serem desenvolvidas para esta situação específica no Acre, embora tenham custos financeiros altos, contribuirão para futuras ações em saúde.

11.3.3 Comunicação do diagnóstico

Conforme discutido anteriormente, a comunicação do diagnóstico é uma etapa fundamental no tratamento dos pacientes com crises não-epilépticas psicogênicas. A comunicação planejada e adequada é terapêutica. Ao contrário, se esta for mal realizada, podem ocorrer muitos impactos negativos. Por esta razão, além da capacitação dos técnicos que diagnosticam e tratam dos pacientes, é necessário um alinhamento na comunicação de todos os profissionais envolvidos com este problema, inclusive dentro das próprias Secretarias Municipal e Estadual de

Saúde, e no próprio Ministério da Saúde. As divulgações de informações sobre o problema têm que ser claras e uníssonas. A mensagem central da comunicação deve ser sobre a ausência de epilepsia ou de outra doença orgânica que justifique os sintomas, mas sim, a presença de uma doença médica funcional, as denominadas crises não-epilépticas psicogênicas. Em seguida deve ser esclarecido que se trata de uma doença médica, cujo diagnóstico só pode ser realizado por médicos, e que se encontra classificada na Classificação Internacional de Doenças. Por fim, deve ser explicado que existe um tratamento especializado para este problema, e que a não realização do tratamento pode ter consequências bastante graves para os pacientes e suas famílias.

12. Referências Bibliográficas

1. Aboukasm A, Mahr G, Gahry BR, Thomas A, Barkley GL. Retrospective Analysis of the Effects of Psychotherapeutic Interventions on Outcomes of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Epilepsia* 1998;39(5):470-473.
2. Arain AM, Hamadani AM, Islam S, Abou-Khalila BA. Predictors of early seizure remission after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2007;11(3):409-412.
3. Baslet G. Psychogenic nonepileptic seizures: a treatment review. What have we learned since the beginning of the millennium? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:585-598.

4. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, Cendes F. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia* 2006;47(3):523-8.
5. Binder LM, Salinsky MC. Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Neuropsychol Rev* 2007;17:406-412.
6. Brown RJ, Syed TU, Benbadis S, LaFrance WC Jr, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2011;22(1):85-93.
7. Carton S, Thompson PJ, Duncan JS. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure* 2003;12(5):287-294.
8. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, Schaison G. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3009-15.
9. Dawit S, Das DM, Acierno MD, O'Carroll CB. Teaching NeuroImages: Congenital variant misdiagnosed as cerebral venous sinus thrombosis: Clinical pitfall. *Neurology* 2019;92(17):e2064-e2065.
10. Dhiman V. Molecular genetics of epilepsy: A clinician's perspective. Review: *Progress in Medicine (Update on Advances in Pathophysiology)* 2017;20(2):96-102.
11. Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy Behav* 2011;20:308-311.
12. Friedman DE, Hirsch LJ. How long does it take to make an accurate diagnosis in an epilepsy monitoring unit? *J Clin Neurophysiol* 2009;26(4):213-7.

13. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electrom Clin Neurophysiol* 1993;86(1):75-78.
14. Han K, Chao AC, Chang FC, Hsu HY, Chung CP, Sheng WY, Chan L, Wu J, Hu HH. Diagnosis of Transverse Sinus Hypoplasia in Magnetic Resonance Venography: New Insights Based on Magnetic Resonance Imaging in Combined Dataset of Venous Outflow Impairment Case-Control Studies: Post Hoc Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e2862.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Cidades e Estados – Acre; Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ac/.html>>; Acesso em 4 de outubro de 2019.
16. Kanner AM, Parra J, Frey M, Stebbins G, Pierre-Louis S, Iriarte J. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizures. *Neurology* 1999;53(5):933-8.
17. Kurcgant D. Tratamento das crises não-epilépticas psicogênicas. In: Marchetti LR, Proença ICGF. Manual prático de neuropsiquiatria de Epilepsia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2019;115-123.
18. LaFrance WR, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach. A report from the International League Against Epilepsia Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11):1-14.
19. Levitt MR, Hlubek R.J, Moon K, Kalani MS, Nakaji P, Smith KA, Little AS, Knievel K, Chan JW, McDougall CG, Albuquerque FC. Incidence and predictors of dural venous sinus pressure gradient in idiopathic intracranial hypertension and non-idiopathic intracranial hypertension headache patients: results from 164 cerebral venograms, *Journal of Neurosurgery* 2017;126(2):347-353.

20. Loharikar A, Suragh TA, MacDonald NE, Balakrishnan MR, Benes O, Lamprinou S, Hyde TB, McNeil MM. Anxiety-related adverse events following immunization (AEFI): A systematic review of published clusters of illness. *Vaccine* 2018;36(2):299-305.
21. Madva EN, Ross DA, Cooper JJ. What's All the Hysteria About? A Modern Perspective on Functional Neurological Disorders. *Biological Psychiatry* 2019;85(2)e3-e4.
22. Marchetti RL. Aspectos gerais das crises não-epilépticas psicogênicas (CNEP). In: Marchetti LR, Proença ICGF. *Manual prático de neuropsiquiatria de Epilepsia*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2019;85-93.
23. Marchetti RL, Kurcgant D, Gallucci-Neto J. et al. Epilepsy in patients with nonepileptic psychogenic seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(2):168-173.
24. Marchetti RL, Kurcgant D, Marchetti LB, Gallucci-Neto J, Von Bismark MA, Fiore LA. Resultados preliminares de um programa de tratamento de crises não-epilépticas psicogênicas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2007;13(4 suppl 1):39-44.
25. Marchetti RL, Kurcgant D, Marchetti LB, Gallucci-Neto J, Von Bismark MA, Fiore LA. Evaluating patients with suspected nonepileptic psychogenic seizures. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21(3):292-8.
26. Martin RC, Gilliam FG, Kilgore M, Faught E, Kuzniecky R. Improved health care resource utilization following video-eeg-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. *Seizure* 1998;7(5):385-89.
27. McKenzie P, Oto M, Russell A, Pelosi A, Duncan R. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology* 2010; 74:64– 69.

28. Morris PP, Black DF, Port J, Campeau N. Transverse sinus stenosis is the most sensitive MR imaging correlate of idiopathic intracranial hypertension. *American Journal of Neuroradiology* 2017;38 (3) 471-477.
29. Mullen SA, Berkovic SF. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2018;59(6):1148-1153.
30. Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med* 2015;7:91.
31. The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nature Communications* 2018;9:5269.
32. Razvi S, Mulhern S, Duncan R. Newly diagnosed psychogenic nonepileptic seizures: Health care demand prior to and following diagnosis at a first seizure clinic. *Epilepsy Behav* 2012;23(1):7-9.
33. Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin* 2009;27:909-924.
34. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy. An operational curve. *Epilepsia* 1987;28(4):331-334.
35. Seneviratne U, Cook MJ, D'Souza WJ. Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes. *Front Neurol*. 2017;8:499.
36. Thompson R, Isaac CL, Rowse G, Tooth CL, Reuber M. What is it like to receive a diagnosis of nonepileptic seizures? *Epilepsy Behav* 2009;14(3):508-515.
37. Vaccine Adverse Event Reporting System – VAERS. Table of Reportable Events Following Vaccination. https://vaers.hhs.gov/docs/VAERS_Table_of_Reportable_Events_Following_Vaccination.pdf; Acesso em 4 de outubro de 2019.

38. Vargas R, Beltrán L, Lizama R, Valenzuela GR, Caraballo R. Benign rolandic epilepsy and generalized paroxysms: A study of 13 patients. *Seizure* 2018;57:27-31.
39. Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-de Bondt PE, de Kovel CG, van Kempen MJ, Lindhout D, Knoers NV, van der Maas NA, Brilstra EH. Etiologies for seizures around the time of vaccination. *Pediatrics*. 2014;134(4):658-66.
40. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification. 2a edição. Geneva: World Health Organization; 2018.
41. Zouaoui A, Hidden G. Cerebral venous sinuses: anatomical variants or thrombosis? *Acta Anat (Basel)* 1988;133(4):318-24.