

# Do Estado Vegetativo à Participação: A Amantadina Como Potenciadora do Programa de Reabilitação



## From Vegetative State to Participation: Amantadine As a Trigger of the Rehabilitation Program

Ana ZÃO<sup>1</sup>, Ana Filipe ALMEIDA<sup>2</sup>, Gustavo BEÇA<sup>3</sup>, Renato NUNES<sup>3</sup>  
 Acta Med Port 2020 Sep;33(9):604-609 • <https://doi.org/10.20344/amp.11257>

### RESUMO

A utilização da amantadina na prática clínica ainda parece pouco difundida, apesar da evidência crescente na emergência de alterações do estado de consciência após traumatismo cranioencefálico. Descrevemos o caso de um adolescente com traumatismo cranioencefálico grave por atropelamento. Após quatro meses de internamento num hospital central onde se manteve em estado vegetativo foi transferido para um centro de reabilitação. Iniciou um programa de reabilitação integral liderado por equipa médica, incluindo estimulação multissensorial e intervenção no meio envolvente. Iniciou amantadina, 50 mg/dia, titulada até 200 mg/dia, verificando-se melhoria clínica e funcional significativas, com emergência para estado de consciência mínima à terceira semana e recuperação da consciência à sexta semana de amantadina. Manteve melhoria progressiva mesmo após suspensão do fármaco. O caso descrito salienta a importância da intervenção holística e corrobora a literatura ao demonstrar a eficácia e segurança da amantadina na emergência do estado vegetativo.

**Palavras-chave:** Amantadina; Estado Vegetativo Persistente; Lesões Encefálicas Traumáticas/reabilitação; Lesões Encefálicas Traumáticas/tratamento farmacológico

### ABSTRACT

The use of amantadine in clinical practice still seems limited, despite its increasing evidence in the emergence of vegetative state after traumatic brain injury. We describe the case of an adolescent with severe traumatic brain injury after being run over by a car. After four months of hospitalization in a Central Hospital where he remained in a vegetative state, he was transferred to a Rehabilitation Center. He underwent a comprehensive rehabilitation program with physiotherapy, occupational therapy and speech therapy, including multi-sensory stimulation and intervention in the surrounding environment. He started amantadine, 50 mg/day, titrated up to 200 mg/day, with significant clinical and functional improvements, and emerged from vegetative state to minimally conscious state at week three and recovered consciousness at the sixth week of amantadine, maintaining progressive improvement, even after drug suspension. The case described underlines the importance of a holistic intervention and corroborates the literature in demonstrating the efficacy and safety of amantadine in the emergence from vegetative state.

**Keywords:** Amantadine; Brain Injuries, Traumatic / drug therapy; Brain Injuries, Traumatic / rehabilitation; Persistent Vegetative State

### INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) constitui a principal causa de morte em adultos jovens e uma das principais causas de incapacidade em todas as faixas etárias, incluindo em idade pediátrica.<sup>1</sup> O seu tratamento é complexo e exige uma abordagem integrada multimodal realizada por uma equipa interdisciplinar.<sup>2</sup> As normas de orientação clínica internacionais preconizam a utilização da amantadina para potenciar a emergência de alterações do estado de consciência após TCE.<sup>2-4</sup> Não obstante a evidência crescente da eficácia dos neurofármacos, a sua utilização na prática clínica ainda está pouco difundida.

### CASO CLÍNICO

Adolescente de 16 anos, previamente autónomo, sem antecedentes pessoais de relevo, estudante do 11º ano de escolaridade. Como atividades extra-curriculares praticava regularmente ténis de mesa, karaté e gostava de ouvir música. A 2 de junho de 2017 foi vítima de atropelamento, do qual resultou um TCE grave. A tomografia computadorizada cranioencefálica inicial evidenciava sinais de edema cere-

bral difuso com perda da diferenciação substância branca-substância cinzenta, obliteração dos sulcos corticais, conteúdo hemático disperso a moldar o parênquima e fraturas com desalinhamento temporoparietal direita e diastática da sutura coronal. Após quatro meses de internamento num Hospital Central, onde se manteve em estado vegetativo, foi transferido para um Centro de Reabilitação. À admissão, a pontuar 10 na Escala de Coma de Glasgow, II na escala *Rancho Los Amigos*, 5 na *Coma Recovery Scale Revised* (CRS-R) (abertura ocular espontânea, movimentos reflexos, postura anormal, sem comunicação ativa, com reação aos estímulos visuais, mas não aos estímulos auditivos; correspondendo a estado vegetativo) e 18 na escala Medida de Independência Funcional (MIF). Encontrava-se totalmente dependente de terceira pessoa para a realização dos autocuidados (alimentação, higiene, banho, vestuário e utilização de sanita) e das transferências, apresentava disfagia neurogénica (sob alimentação exclusiva por gastrostomia endoscópica percutânea), bexiga e intestino neurogénicos (regime de micções e dejeções reflexas para a fralda) e

1. Serviço de Medicina Física e de Reabilitação. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto, Portugal.

2. Unidade de Reabilitação Pediátrica. Centro de Reabilitação do Norte. Valadares. Vila Nova de Gaia, Portugal.

3. Unidade de Reabilitação Pediátrica e Unidade de Reabilitação de Traumatismo Cranioencefálico. Centro de Reabilitação do Norte. Valadares. Vila Nova de Gaia, Portugal.

✉ Autor correspondente: Ana Zão. [anazaomfr@gmail.com](mailto:anazaomfr@gmail.com)

Recebido: 05 de setembro de 2018 - Aceite: 15 de abril de 2019 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020





Figura 1 – Avaliação inicial aquando da admissão no Centro de Reabilitação: doente em estado vegetativo

incapacidade para marcha, deambulava em cadeira de rodas propulsionada por terceira pessoa. Apresentava abertura ocular espontânea, sem comunicação ativa, reagia aos estímulos visuais, mas não aos estímulos auditivos, dupla hemiparésia (apenas objetiváveis movimentos não seletivos de flexão e extensão dos dedos da mão direita), hipertonía dos flexores do cotovelo e punho à esquerda (grau 1/4 na escala de Ashworth modificada), reflexos osteotendinosos vivos e reflexo cutaneoplantar em extensão bilateralmente. (Fig. 1). O doente iniciou um programa de reabilitação integral e abrangente, compreendendo reabilitação neuropsicológica, e intervenção de fisioterapia, terapia ocupacional, terapia da fala, psicologia, nutrição, enfermagem e serviço social, incidindo na estimulação multissensorial (incluindo estimulação em contexto de sala de Snoezelen) e na intervenção no meio envolvente. Após excluir potenciais complicações arritmicas e dada a estabilidade hemodinâmica foi introduzida amantadina, 50 mg/dia. A utilização *off-label* deste fármaco foi autorizada pelos pais do doente e obteve aprovação da Comissão de Ética do respetivo Centro de Reabilitação. Para monitorizar objetivamente a eficácia da intervenção foi aplicado o CRS-R com uma periodicidade semanal, tendo-se verificado aumento progressivo da sua pontuação. Assim, a titulação da dose (com aumentos semanais de 50 mg até 100 mg bdiário) foi acompanhada de uma melhoria clínica e funcional muito significativas, verificando-se emergência do estado vegetativo para o estado de consciência mínima (CRS-R 10) à terceira semana de amantadina e recuperação da consciência à sexta semana (CRS-R 16). Após três semanas em estado consciente, iniciou descontinuação progressiva de amantadina. A Tabela 1 descreve a avaliação da CRS-R ao longo do tempo. O

doente mantém melhoria clínica e funcional progressivas mesmo após suspensão do fármaco. Atualmente, cerca de três meses desde o início da amantadina, apresenta-se vigil, consciente, colaborante, com capacidade de comunicação; compreensão, nomeação e repetição preservadas, sendo, inclusive, capaz de ler; a pontuar 14 na Escala de Coma de Glasgow, VI na escala *Rancho Los Amigos* e 22 na CRS-R [com atenção preservada, função verbal inteligível e com capacidade de comunicação (embora não funcional), utilização funcional na avaliação da função motora, capaz de reconhecer objetos e realizar movimentos a pedido de forma consistente]. Em termos funcionais, a pontuar 43 na MIF, necessitando de ajuda elevada para a maioria das atividades de vida diária, mas já assume de forma autónoma a posição de sentado partindo do decúbito e é capaz de se verticalizar com apoio (Fig.s 2 e 3). Apresenta melhoria significativa dos défices neuromotores, evidenciando movimentos ativos contra gravidade em todos os segmentos, incluindo movimentos contra resistência (grau 4 na escala do Medical Research Council) em alguns grupos musculares, como os elevadores e rotadores do ombro direito, flexores e extensores do cotovelo, do punho e dos dedos à direita, flexores e extensores dos joelhos e flexores plantares da tibiotársica bilateralmente. Verificou-se também uma melhoria na sua capacidade de participação, em termos sociais, familiares (incremento da interação com equipa profissional e os familiares) e vocacionais, sendo capaz de utilizar corretamente a raquete de ténis de mesa para realizar movimentos característicos desta atividade extracurricular que realizava previamente. A Fig. 4 evidencia a evolução nas escalas CRS-R paralelamente à titulação da amantadina ao longo do período de internamento.

Tabela 1 – Evolução na Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

Coma Recovery Scale - Revised								
Data	Admissão	Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 12
<b>Função auditiva</b>								
4 - movimentos consistentes a pedido								x
3 - movimentos reprodutíveis a pedido								
2 - localiza som							x	
1 - reage ao som				x	x	x		
0 - nada	x	x	x					
<b>Função visual</b>								
5 - reconhece objetos								x
4 - localiza objetos					x	x	x	
3 - segue com o olhar								
2 - fixa o objeto				x				
1 - reage ao estímulo	x	x	x					
0 - nada								
<b>Função motora</b>								
6 - utilização funcional						x	x	x
5 - resposta motora automática								
4 - manipulação de objeto				x	x			
3 - localiza a dor								
2 - retirada em flexão								
1 - postura anormal	x	x	x					
0 - nada								
<b>Função verbal</b>								
3 - inteligível								x
2 - vocaliza / movimentos orais							x	
1 - movimentos reflexos	x	x	x	x	x	x		
0 - nada								
<b>Comunicação</b>								
2 - funcional / adequada								
1 - não funcional / intencional								x
0 - nada	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Vigília</b>								
3 - atenção								x
2 - abertura ocular sem estimulação	x	x	x	x	x	x	x	
1 - abertura ocular com estimulação								
0 - não despertável								
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>22</b>
	<b>Estado vegetativo</b>			<b>Estado de consciência mínima</b>			<b>Consciência</b>	

Sem: semana

**DISCUSSÃO**

O caso descrito salienta a importância da intervenção multimodal e holística envolvendo todos os profissionais e cuidadores do doente, permitindo num curto período de tempo a emergência do estado vegetativo e a otimização funcional marcadas.<sup>5,6</sup> A utilização das escalas mencionadas, em particular a CRS-R, pela sua excelente reprodutibilidade intra e interobservador, foi extremamente útil

para monitorizar objetivamente a eficácia da intervenção terapêutica, permitindo otimizá-la mais eficazmente.<sup>7-10</sup> A intervenção no meio envolvente mostrou-se fundamental, proporcionando momentos de estimulação multissensorial individualizada intervalados com momentos de repouso (em ambiente calmo e livre de ruído), especificamente delineados e progressivamente ajustados de acordo com a evolução e respostas fisiológicas do doente. Destaca-se o



**Figura 2** – Após três meses de tratamento no Centro de Reabilitação: assume a posição de sedestação partindo da posição de decúbito dorsal de forma autónoma e apresenta razoável equilíbrio em sedestação

contributo positivo da participação ativa dos cuidadores e de toda a equipa na gestão dos estímulos fornecidos ao doente de forma a evitar a sobrestimulação que poderia ser nefasta e contraproducente, limitando o sucesso do tratamento. O nosso caso corrobora a evidência crescente da literatura ao demonstrar a eficácia e segurança da amantadina nos doentes com alterações do estado de consciência.<sup>2,4,11,12</sup> As particularidades do seu mecanismo de ação, como o facto de incrementar a sensibilidade e densidade dos recetores dopaminérgicos, podem explicar a persistência do seu benefício a longo prazo, mesmo após suspensão da sua administração. Os estudos demonstram que a amantadina é ainda mais eficaz se utilizada nas primeiras 4 a 16 semanas após TCE. Ainda assim, o seu uso



**Figura 3** – Após três meses de tratamento no Centro de Reabilitação: assume o ortostatismo com auxílio do verticalizador

mostrou-se eficaz mesmo quando iniciada após esse período, portanto, o seu benefício não se esgota nos primeiros meses após TCE embora seja vantajoso iniciar precocemente.<sup>11,12</sup> Assim, os autores recomendam que a intervenção neurofarmacológica seja iniciada logo na fase aguda após TCE, desde que se observe uma situação de estabilidade hemodinâmica e ausência de contraindicações, para que o doente seja capaz de integrar o mais precocemente possível um programa de reabilitação mais intensivo e, assim, otimizar o seu máximo potencial e a sua capacidade de participação nos seus diferentes contextos.

#### OBSERVAÇÕES

O caso clínico descrito foi previamente apresentado oralmente e premiado no XVIII Congresso da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação (“Prémio Melhor Caso Clínico”).

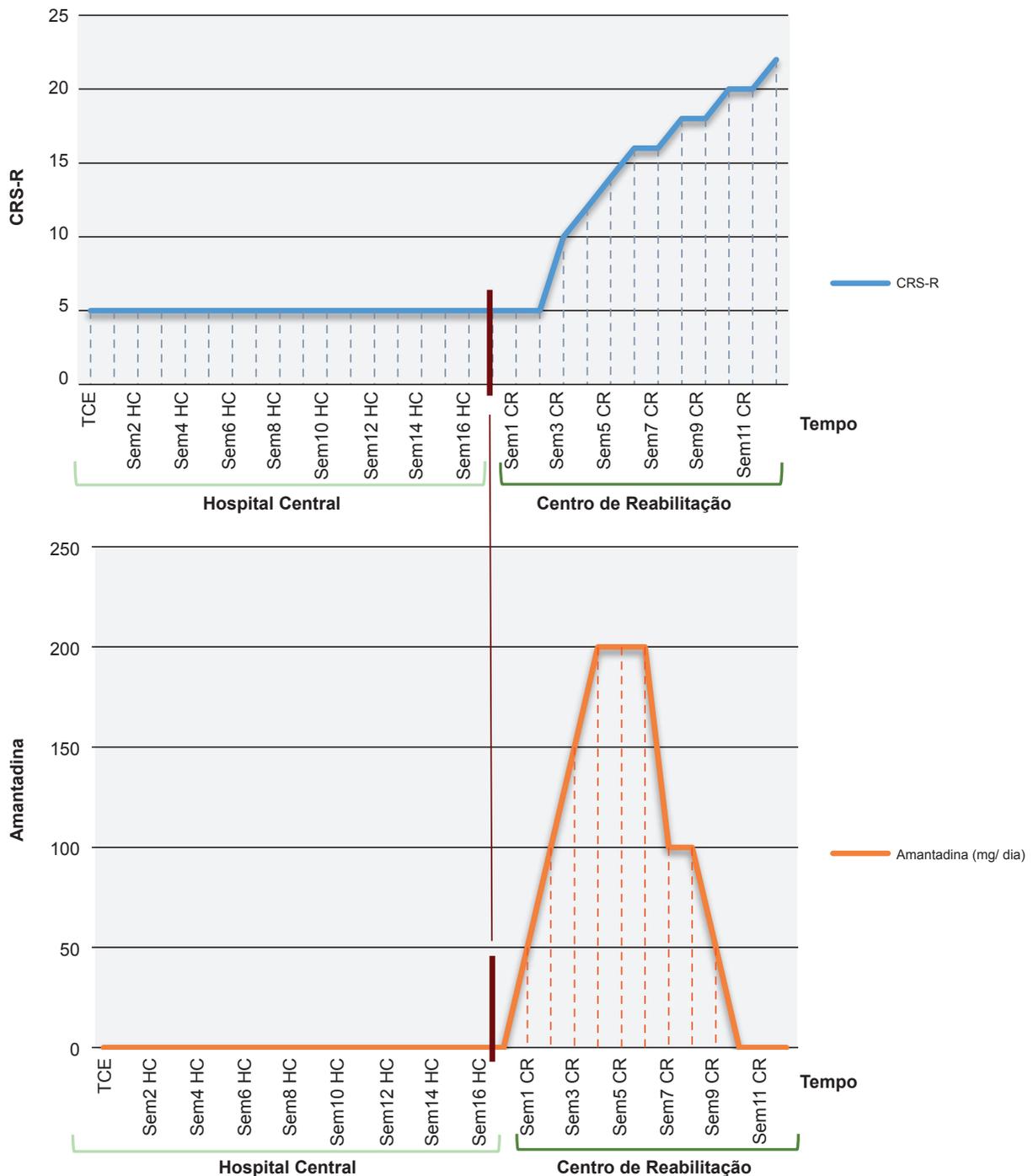


Figura 4 – Evolução na CRS-R paralelamente à titulação de amantadina

CR: centro de reabilitação; CRS-R: coma recovery scale revised; HC: hospital central; Sem: semana

### PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

### CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

### CONFLITOS DE INTERESSE

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

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi utilizada nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Maas A, Menon D, Andelic N, Adelson N, Bell M, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017;17:987–1048.
2. braininjuryguidelines.org. Clinical Practice Guideline for the rehabilitation of adults with moderate to severe TBI. Ontario: Institut National d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) & Ontario Neurotrauma Foundation (ONT). [consultado 2017 jan 16]. Disponível em: <http://www.braininjuryguidelines.org/>.
3. Fridman E, Schiff N. Neuromodulation of the conscious state following severe brain injuries. *Curr Opin Neurobiol*. 2014;29:172-7.
4. Bhatnagar S, Iaccarino M, Zafonte R. Pharmacotherapy in rehabilitation of post-acute traumatic brain injury. *Brain Res*. 2016;1640:164-79.
5. Seel R, Douglas J, Dennison A, Heaner S, Farris K, Rogers C. Specialized early treatment for persons with disorders of consciousness: program components and outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:1908-23.
6. Dolce G, Lucca L, Riganello F, Arcuri F, Quintieri M, Cortese M, et al. Advances in the neurorehabilitation of severe disorder of consciousness. *Ann Ist Super Sanità*. 2014;50:234-40.
7. Giacino J, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:2020-9.
8. American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force, Seel RT, Sherer M, Whyte J, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91:1795-813.
9. Bodien YG, Carlowicz CA, Chatelle C, Giacino JT. Sensitivity and specificity of the coma recovery scale-revised total score in detection of conscious awareness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97:490-2.e1.
10. La Porta F, Caselli S, Ianes AB, Cameli O, Lino M, Piperno R, et al. Can we scientifically and reliably measure the level of consciousness in vegetative and minimally conscious States? Rasch analysis of the coma recovery scale-revised. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:527-35.
11. Giacino J, 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.
12. Spritzer S, Kinney C, Condie J, Wellik K, Hoffman-Snyder C, Wingerchuk D, et al. Amantadine for patients with severe traumatic brain injury: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2015;19:61-4.