



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA PINTO DE FREITAS

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROCIRURGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MARCOS BARBOSA

MARÇO/2018

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

Artigo de Revisão

Autoria

Ana Filipa Pinto de Freitas

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra, Portugal
filipa.pfreitas@hotmail.com

Orientador

Professor Doutor Marcos Daniel De Brito Da Silva Barbosa

Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	6
LISTA DE ABREVIATURAS	8
INTRODUÇÃO	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
EPIDEMIOLOGIA.....	12
FISIOPATOLOGIA	13
<i>FISIOLOGIA.....</i>	<i>13</i>
Produção do LCR	13
Absorção do LCR.....	13
Aumento da produção de LCR.....	14
Redução da absorção de LCR	14
Hipertensão venosa intracraniana.....	15
Edema cerebral	16
Aumento do volume sanguíneo cerebral	16
Fatores endócrinos.....	17
Obesidade	17
Fatores genéticos	19
Patologias associadas	19
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	20
DIAGNÓSTICO	23
<i>AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA</i>	<i>24</i>
<i>TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA.....</i>	<i>25</i>
<i>ECOGRAFIA.....</i>	<i>27</i>
<i>AVALIAÇÃO NEURORRADIOLÓGICA</i>	<i>28</i>
<i>LCR</i>	<i>29</i>

TRATAMENTO.....	31
<i>TRATAMENTO MÉDICO</i>	31
Perda de peso.....	31
Farmacoterapia.....	32
Punção lombar.....	34
<i>TRATAMENTO CIRÚRGICO</i>	35
Fenestração da bainha do nervo óptico.....	35
Cirurgia de derivação do LCR.....	36
<i>Stenting</i> do seio transversos.....	37
Cirurgia bariátrica.....	38
PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO.....	40
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	42
AGRADECIMENTOS	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMO

Introdução: A hipertensão intracraniana idiopática (HII) é caracterizada por aumento da pressão intracraniana de causa desconhecida. A sua incidência varia entre 1 e 3/100.000/ano, tendo uma maior prevalência em mulheres obesas em idade fértil (12-28/100.000/ano). Espera-se que esta aumente, tendo em conta a panorâmica da obesidade mundial. Portugal tem também seguido o padrão crescente da obesidade, daí a importância do conhecimento por parte dos profissionais de saúde desta patologia.

Material e Métodos: Foram selecionados artigos retirados de bases de dados Cochrane, PubMed e Embase. Os termos de pesquisa utilizados foram: “*pseudotumor cerebri*”, “*etiology*”, “*physiopathology*”, “*diagnosis*”, “*therapeutics*”, “*surgical procedures, operative*”, tendo a pesquisa sido finalizada a 7 de novembro de 2017. Os limites utilizados na pesquisa foram: data de publicação dos artigos, entre 2007 e 2017; língua das publicações, inglês e português e estudo realizados em humanos, com idade superior a 19 anos.

Resultados: A etiologia e a fisiopatologia ainda são um tema de muita controvérsia, não havendo certezas acerca dele. Neste artigo são apresentadas algumas das possibilidades colocadas. O diagnóstico é efetuado com base nos critérios de Dandy modificados, com o auxílio de métodos complementares de diagnóstico, sendo os parâmetros observados em cada um descritos nesta revisão. A terapêutica ainda não se encontra uniformizada. Neste trabalho são abordadas as diferentes possibilidades terapêuticas que se podem utilizar nesta doença, bem como as indicações principais de cada uma.

Discussão e Conclusão: Há vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença, podendo esta tratar-se de uma doença multifatorial, na qual o diagnóstico já se encontra bem sedimentado. O *Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial* (IIHTT) veio consolidar a utilização da acetazolamida associada a perda de peso como a primeira linha terapêutica nos doentes com HII, estando as opções cirúrgicas reservadas para casos de HII

fulminantes ou para situações nas quais houve um agravamento da sintomatologia, sendo estas refratárias à terapêutica médica. Foi reconhecida a importância de todos os doentes com HII realizarem um seguimento prolongado, devido ao risco de terem recorrência ou agravamento das alterações visuais. Tendo em conta a falta de significância estatística e a variabilidade de muitos dos resultados, devido a amostras pequenas e à utilização de diferentes metodologias, proponho a realização de um estudo multicêntrico, com metodologias estandardizadas. Este tem como finalidade a obtenção de resultados representativos da população por meio duma amostragem significativa e a aquisição duma base de dados epidemiológica dos doentes com HII das diferentes zonas do globo. Atualmente, encontram-se em execução diversos estudos relativos à HII. É importante reter que, tendo em conta a morbilidade que lhe está associada, torna-se imperativo o conhecimento desta patologia e o seu diagnóstico precoce, com vista a um tratamento atempado, de modo a impedir um desfecho dramático.

Palavras-chave: Pseudotumor cerebral, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is characterized by raised intracranial hypertension of unknown cause. Its worldwide incidence ranges from 1 to 3/100.000 per year, with a higher incidence in obese women of childbearing age (12-28/100.000/year). It is expected to increase, considering an overview of global obesity. Portugal has also followed the increasing pattern of obesity, hence the importance of the knowledge of this pathology by the health professionals.

Methods: There have been selected articles researched on the data bases Cochrane, PubMed and Embase. The research terms used were: “*pseudotumor cerebri*”, “*etiology*”, “*physiopathology*”, “*diagnosis*”, “*therapeutics*”, “*surgical procedures, operative*”, being the research finalized at November 7, 2017. The filters used in the research were: publication dates, between 2007 and 2017, language of the publications, English and Portuguese and study carried out in humans with age higher than 19 years.

Results: Etiology and pathophysiology are still a subject of much controversy, since there are no certainties about it. This article presents some possibilities. The diagnosis is made based on modified Dandy criteria, with the aid of complementary diagnostic methods, being the parameters observed in each one described in this review. Disease management is not yet standardized. In this work is discussed the different therapeutic possibilities that can be used in this disease, as well as the main indications of each one.

Discussion and Conclusion: There are several mechanisms involved in the pathophysiology of this disease, which may be a multifactorial disease, in which the diagnosis is already well established. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT) has consolidated the use of acetazolamide associated with weight loss as the first therapeutic step in patients with IIH, with surgical options reserved for cases of fulminant HII or for situations in which there was an aggravation of the symptomatology, which are refractory to medical

therapy. The importance of a long-term follow-up for all patients with IHH was recognized, given the risk of recurrence or worsening of visual impairment. Given the lack of statistical significance and the variability of many of the results, due to small samples and the use of different methodologies, I propose the elaboration of a multicenter study, with standardized methodologies. The aim of this study is to obtain representative population results by means of a significant sampling and acquisition of an epidemiological database of patients with IHH from different parts of the globe. Several IHH studies are currently under way. It is important to note that, given the associated morbidity, it is imperative to know this pathology and to make an early diagnosis, with a view to a timely treatment, in order to prevent a dramatic outcome.

Keywords: Pseudotumor cerebri, etiology, physiopathology, diagnosis, and therapeutics.

LISTA DE ABREVIATURAS

11 β – HSD1 - 11 β – hidroxisteróide desidrogenase tipo 1

CFNR - camada de fibras nervosas da retina

DBNO - diâmetro da bainha do nervo óptico

DNO - diâmetro do nervo óptico

FBNO - fenestração da bainha do nervo óptico

HII - hipertensão intracraniana idiopática

IHHT - *Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial*

IMC - índice de massa corporal

LCR - líquido cefalorraquidiano

PIC - pressão intracraniana

RM - ressonância magnética

SSS - seio sagital superior

TC- tomografia computadorizada

INTRODUÇÃO

A hipertensão intracraniana idiopática (HII) é caracterizada por aumento da pressão intracraniana (PIC) de causa desconhecida.¹

Primariamente considerada como meningite serosa em 1890, por Henrich Quincke, esta patologia teve já muitas designações, sendo estas o reflexo das descobertas feitas em relação à doença e dos avanços tecnológicos. Algumas denominações são: hipertensão intracraniana benigna, tendo esta sido abandonada devido à descoberta da morbidade visual que lhe esta associada e pseudotumor cerebri, que engloba casos de hipertensão intracraniana secundárias e casos puramente idiopáticos, sendo este último o alvo de revisão deste artigo.^{1,2}

A incidência mundial da HII varia entre 1 e 3/100.000/ano, podendo afetar tanto crianças como adultos, sendo nesta revisão abordados unicamente casos em adultos. Tem uma maior prevalência em mulheres obesas em idade fértil (12-28/100.000/ano).^{1,3}

No nosso país, no ano de 2015, cerca de $\frac{2}{3}$ da população residente em Portugal, com idades compreendida entre 25 e 74 anos, tinha peso acima do normal ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{Índice de massa corporal (IMC)} < 30 \text{ kg/m}^2$) ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), sendo a prevalência de obesidade maior nas mulheres do que nos homens (32,0% vs 25,0%). No mesmo estudo conclui-se que num período de 10 anos (2005-2015), houve um aumento da prevalência de obesidade de 14,2% para 28,6%, sendo as mulheres o género dominante em 2015.⁴ Como podemos constatar, a prevalência da obesidade tem aumentado, sendo que a tendência é que esta continue com um padrão crescente e leve ao aumento do risco de aparecimento de novos casos de HII. Assim, é importante que os profissionais de saúde conheçam esta patologia e tenham presente as informações mais recentes sobre a mesma.

A etiologia e a fisiopatologia são ainda pouco conhecidas e cada vez mais se tem investigado no sentido da sua compreensão. Foram estabelecidos três mecanismos como

gênese do aumento da PIC na HII: aumento da produção de líquido cefalorraquidiano (LCR), redução da absorção de LCR e hipertensão venosa intracraniana.³

A sintomatologia pode ser altamente variável, sendo os sintomas mais comuns cefaleias, défices visuais e zumbido. Os défices visuais e a possível cegueira são os principais fatores de morbidade nesta patologia, o que torna o seu correto diagnóstico e a implementação terapêutica atempada essenciais.^{1,3}

O diagnóstico é feito principalmente com base nos critérios de Dandy modificados, cujos parâmetros incluem a presença de papiledema e o aumento da pressão de abertura do LCR, entre outros.^{1,3}

Em relação à terapêutica, foram recentemente realizados estudos no sentido de perceber qual a melhor estratégia a instituir nestes doentes. O *Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial* (IIHTT) trata-se de um estudo prospetivo, multicêntrico e randomizado, que contou com a participação de 165 doentes. Neste avalia-se a eficácia da redução de peso associada a acetazolamida nos sintomas visuais, em doentes com perda de visão ligeira. Compara-se, também, os efeitos da redução de peso associada a acetazolamida com os efeitos da redução de peso associada ao placebo.^{1,3}

Este trabalho tem como objetivo apresentar as mais recentes evidências científicas sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica da HII.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o presente artigo foram usados artigos retirados de bases de dados PubMed, Embase e Cochrane. Os termos de pesquisa utilizados foram: “*pseudotumor cerebri*”, “*etiology*”, “*physiopathology*”, “*diagnosis*”, “*therapeutics*”, “*surgical procedures, operative*”, tendo a pesquisa sido finalizada a 7 de novembro de 2017. Os limites utilizados na pesquisa foram: data de publicação dos artigos, entre 2007 e 2017; língua das publicações, inglês e português e estudos realizados em humanos, com idade superior a 19 anos.

Foram excluídos artigos onde o alvo do estudo ou da dissertação eram somente crianças e artigos no qual a hipertensão intracraniana era secundária.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGIA

A incidência mundial da HII varia entre 1 e 3/100.000/ano, tendo uma maior prevalência em mulheres obesas em idade fértil (12-28/100.000/ano), sendo que a epidemiologia varia de região para região.^{1,3} Num estudo realizado entre quatro clínicas diferentes localizadas na Suíça, Portugal, Turquia e Israel, observou-se essa variabilidade em múltiplos parâmetros. Portugal tinha os doentes mais velhos (média de 37,6 anos), sendo que dos 36 doentes estudados, 30,6% eram homens e em 8,3% dos casos o tratamento cirúrgico foi a terapêutica inicial.⁵

Contudo a prevalência global reportada no sexo masculino é mais baixa do que a observada na amostra portuguesa referida anteriormente, estando entre 8%-19%.⁶

Os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia são o género feminino, recente ganho de peso e obesidade.^{2,7} Tendo em conta o panorama mundial atual referente à obesidade, é expectável que a incidência de casos de HII venha a aumentar nos anos vindouros.³

FISIOPATOLOGIA

FISIOLOGIA

Produção do LCR

O sistema nervoso contém 140 ml de LCR, sendo o volume totalmente substituído três a quatro vezes por dia.³ Cerca de $\frac{2}{3}$ do LCR é produzido no plexo coróide, e o restante gerado noutras estruturas, tais como a epêndima e a barreira hemato-encefálica. Esta produção é regulada por canais iónicos, presentes nas células epiteliais do plexo coróide, e responsáveis pelo transporte de iões, levando à deslocação de água e consequentemente à produção de LCR.¹

Existem, também canais de água, as aquaporinas, que têm igualmente um papel neste mecanismo, nomeadamente as aquaporinas 1 e 4. A aquaporina 1 está maioritariamente localizada no plexo coróide, enquanto a aquaporina 4 está presente nos pés dos astrócitos.^{1,7}

No epitélio ciliar do olho, existe uma enzima, a 11β – hidroxisteróide desidrogenase tipo 1 (11β – HSD1), responsável por converter a cortisona em cortisol e, assim, regular a secreção do humor aquoso. Estudos efetuados, demonstraram também a sua presença no plexo coróide, e pensa-se que esta possa estar envolvida na produção de LCR.^{3,7}

Absorção do LCR

A drenagem do LCR do espaço subaracnoideu para o seio sagital superior (SSS) ocorre através das granulações aracnóideas. Para que esta absorção possa ocorrer é necessário que o gradiente entre a pressão do LCR e a pressão venosa do SSS esteja compreendida entre 0 e 4 mmHg.¹⁻³ Contudo, esta não é a única forma de absorção do LCR. Estudos efetuados em diferentes espécies, incluindo humanos, demonstraram drenagem para vasos linfáticos através dos pares cranianos e da placa cribiforme.¹ Além disso, foram recentemente descobertos vasos linfáticos nos seios duros de ratos, sendo estes responsáveis pela drenagem do LCR

para nódulos linfáticos cervicais, colocando-se também a hipótese de uma possível troca de fluídos entre o LCR presente no espaço subaracnoideu e o fluído intersticial no cérebro através de trajetos paravasculares, os chamados *glymphatic pathways*.^{1,7}

A etiologia e a fisiopatologia do HII são ainda um tema de muita especulação e controvérsia. Apesar de já várias teorias terem sido formuladas acerca desta matéria, poucas certezas existem.

Aumento da produção de LCR

Ensaio iniciais demonstraram hipersecreção do LCR na HII, contudo estudos posteriores não obtiveram resultados que corroborassem essa afirmação. Outros trabalhos efetuados com o objetivo de detetar alterações na produção de LCR, através da ressonância magnética, não obtiveram resultados conclusivos. Nos casos em que existe hipersecreção do LCR, como no caso do papiloma ou hiperplasia vilosa do plexo coróide, observa-se hidrocefalia associada a aumento dos ventrículos, sendo que esse aumento não ocorre no HII.¹⁻³

Redução da absorção de LCR

Foi demonstrada diminuição da absorção do LCR em doentes com HII, através de estudos de avaliação da circulação e absorção do LCR, com a utilização de isótopos.^{3,7}

Tendo em conta a fisiologia da absorção de LCR, seria de esperar que alterações nas granulações aracnóideias constituíssem o mecanismo fisiopatológico envolvido. Contudo, existem causas de bloqueio da drenagem (meningite e hemorragia subaracnoideia) que podem cursar com hidrocefalia e não com HII.³ Perante esta evidência, a existência de outras formas de absorção do LCR ganha relevância, podendo estas estar também envolvidas na patogénese.^{1,7}

Para que ocorra diminuição da absorção nas granulações aracnóideas é necessário que se verifique diminuição do gradiente de pressão entre o espaço subaracnoideu e o SSS ou aumento da resistência ao fluxo do LCR. O aumento da resistência tem sido observado nos casos de hidrocefalia pós-hemorrágica, nos quais as células sanguíneas e a fibrose bloqueiam as granulações aracnóideas e o sistema linfático, levando ao aumento da PIC.¹

A hiper celularidade e altos valores de proteínas no LCR também podem, através de um mecanismo semelhante ao anteriormente descrito, levar à diminuição da absorção do LCR, podendo esta situação ser observada em casos de meningite maligna e na síndrome de Guillian- Barré.¹

O déficit de vitamina A também pode levar ao aumento da PIC, pois resulta no espessamento da matriz extracelular das granulações aracnóideas e, conseqüentemente, na redução da absorção do LCR.⁷

Hipertensão venosa intracraniana

Alterações na circulação venosa, nomeadamente estenose num ou nos dois seios transversos, foram observadas na maioria dos doentes com HII, graças à evolução das técnicas de venografia cerebral.¹ Num doente podem existir dois tipos de estenoses: estenose extrínseca, devido à compressão exercida pela PIC elevada, tratando-se de uma estenose gradual, ou estenose intrínseca, devido a alterações dos seios, tais como tecido cicatricial ou septação, podendo apresentar-se como uma obstrução discreta.^{1,7,8}

No entanto, a clínica e a pressão do LCR não apresentam relação com o grau de estenose.^{3,8}

A resolução da hipertensão intracraniana leva a uma melhoria da estenose do seio venoso, indicando a possibilidade desta ser uma consequência da hipertensão e não a sua causa.^{1,3,8}

Edema cerebral

As aquaporinas, referidas anteriormente, são responsáveis pelo controle de transporte de fluídos no edema cerebral. A aquaporina 1 pode sofrer um aumento da sua atividade, através da ação dos glucocorticoides e dos retinoides (vitamina A), resultando, portanto, em edema cerebral e conseqüentemente no aumento da PIC. Um dos próximos passos no estudo da fisiopatologia desta doença será saber se há alterações genéticas deste canal.⁷ Em relação à aquaporina 4, não foram demonstradas, em doentes com HII, alterações genéticas nem a presença de anticorpos anti-aquaporina 4.^{1,9}

Aumento do volume sanguíneo cerebral

Flutuações entre a vasodilatação e compressão vascular foram observadas em doentes com HII, o que suscitou a investigação do modo como alterações do fluxo sanguíneo cerebral influenciam a HII.²

Alterações da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, aumento da resistência cerebral vascular e diminuição da densidade de tecido cerebral devido a edema cerebral têm sido os mecanismos propostos para o aumento do volume sanguíneo cerebral.²

O primeiro mecanismo é apoiado por um estudo no qual se observou um aumento de cerca de 46% da circulação cerebral sanguínea dos doentes com HII, quando comparados ao grupo de controlo. Outro trabalho, revelou evidência de redução de perfusão em doentes com HII, havendo correlação entre a severidade da doença e a redução do fluxo cerebral.²

Foi também colocada a hipótese de que na HII pode ocorrer tanto vasodilatação como vasoconstrição, dependendo da duração da doença, sendo que um aumento da pressão de LCR pode levar à diminuição do fluxo sanguíneo.²

Fatores endócrinos

Foi estabelecida uma correlação entre o hiperandrogenismo (testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona e testosterona biodisponível) e a HII, mais concretamente com a idade precoce de apresentação da sintomatologia nas mulheres.^{7,10} Não foi, contudo, estabelecida associação entre o hiperandrogenismo e o IMC, o ratio cintura-anca ou a duração da doença.¹⁰

A doença ovárica poliquística, sendo uma patologia causadora de hiperandrogenismo, foi também associada à HII.⁷

Obesidade

A obesidade é um fator de risco para HII, tendo sido demonstrada uma relação linear entre o IMC e a pressão de LCR.⁷ Apesar da associação entre a obesidade e a HII já estar estabelecida, ainda não está esclarecida, pois tratando-se a obesidade de um acontecimento comum, seria de esperar que a HII tivesse uma prevalência superior à observada.¹

Após estudos utilizando o ratio cintura-anca, concluiu-se que o doente com HII tem uma distribuição adiposa predominantemente na anca, ao contrário do que ocorre na obesidade típica, na qual o tecido adiposo está localizado na zona da cintura. Esta descoberta veio colocar em causa a teoria de que a obesidade provocaria um aumento da pressão intra-abdominal e intratorácica, o que levaria a uma elevação da pressão venosa, que por sua vez resultaria numa diminuição da reabsorção de LCR e num aumento da PIC. Atendendo ao facto de que o tecido adiposo se encontra principalmente na região da anca essa teoria não seria corroborada.¹¹

A enzima 11β – HSD1 tem uma alta expressão e atividade no tecido adiposo e a investigação do papel que esta enzima pode ter na síndrome metabólica, na diabetes tipo 2 e na obesidade tem sido incessante.³ Pensa-se ainda que o tecido adiposo, através da secreção de fatores libertadores de mineralocorticoides, possa alterar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e assim levar a um aumento da PIC.¹¹

Cada vez mais se tem considerado a obesidade como um estado pró-inflamatório, daí que se comece a tentar perceber o papel que a inflamação pode ter na fisiopatologia da HII. Com este objetivo, foram realizados estudos para determinar de que forma é que as citocinas, as quimiocinas e a leptina influenciam a HII.¹²

As citocinas e as quimiocinas são um grupo de glicoproteínas que medeiam e regulam a inflamação.^{13,14} Há discrepâncias em relação as citocinas e quimiocinas alteradas, sendo que já foi observado aumento de IL-17,^{7,15} IL-12,¹⁵ IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ ,⁷ IL-1 β , IL-8, TNF- α ,¹³ e IL-6.¹⁶ Esta variabilidade pode ser devido à diferença de sensibilidade dos marcadores usados,¹ ao tamanho da amostra e à fase da doença na qual os doentes se encontram.¹³

Foi reportado um aumento dos níveis de citocinas séricas e a associação entre a perda de visão e a presença de faixas oligoclonais, sugerindo a participação de anticorpos na fisiopatologia.⁹ Um estudo, realizado com 34 doentes, não demonstrou a presença de anticorpos para a glicoproteína da mielina do oligodendrócito, contudo foi demonstrada reatividade aos antígenos das membranas neuronais do córtex e do hipocampo, reforçando assim a teoria de que os anticorpos possam ter um papel na fisiopatologia, sendo necessário mais estudos para caracterizar a sua função nesta doença.⁹

Há estudos que comprovam uma forte relação entre o tabaco e a HII, sendo o tabaco causador direto de processos oxidativos e inflamatórios.¹²

Em relação à leptina, hormona produzida pelos adipócitos, responsável pela regulação da saciedade a nível hipotalâmico, esta encontra-se elevada no LCR na HII.^{3,7} Foi realizado um outro estudo, tendo sido demonstrada a sua elevação no soro, quando as variáveis foram comparadas em função da idade e do sexo, mas não quando comparadas em função do IMC.^{1,7} Todavia também neste caso há discrepância entre os diferentes resultados, podendo

dever-se ao tamanho das amostras, às variações na metodologia e à falta de análise de regressão multivariada.¹¹

Continua ainda por se perceber se as alterações nos marcadores inflamatórios serão uma causa ou uma consequência da HII.¹

Fatores genéticos

Existem diversos tipos de transmissão genética desta patologia, porém pouco se sabe acerca da sua vertente genética. Há também a possibilidade de haver expressões genéticas variáveis entre membros da mesma família.¹⁷

Corbett¹⁸ descreveu uma cohort de 237 doentes com HII, na qual reportou 27 membros de 11 famílias. Suportado pelos dados retirados do estudo desta cohort e por dados reportados anteriormente, Corbett sugeriu uma hereditariedade dominante. Foi também sugerido o envolvimento de um “relógio” genético, podendo os membros de uma mesma família ter uma idade de início de sintomas igual ou diferente.¹⁸

Patologias associadas

Há evidência de associação de HII com algumas patologias, sendo que esta relação ainda não está completamente esclarecida. As patologias associadas são: anemia, doença de Addison, apneia obstrutiva do sono,^{3,7} doença de Cushing, síndrome de Down, síndrome de Turner, falência renal, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e doença ovárica poliquística.³

Há fármacos que constituem fatores de risco para o aumento da PIC, sendo, portanto, necessário a exclusão destes como possível causa de hipertensão intracraniana para fazer o diagnóstico de HII. Os mais referidos são o carbonato de lítio, os anticontraçetivos orais, a tetraciclina e os seus derivados e as sulfamidas. O desmame de corticosteroides também é fator de risco.⁷

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As cefaleias são o sintoma mais comum desta patologia e muitas vezes são a sua manifestação inicial. Estão presentes em cerca de 90% dos doentes, tendo uma frequência diária em cerca de 75% destes.^{19,20} Cerca de $\frac{2}{3}$ tornam-se cefaleias crónicas.²¹ Estas ocorrem devido à compressão de estruturas que despoletam dor (nervos e vasos) e desencadeiam neuroinflamação, conduzindo à secreção de mediadores de reação inflamatória.¹²

As suas características são altamente variáveis, sendo tipicamente generalizadas, episódicas, latejantes e com agravamento matinal ou com manobra de Valsalva. Podem ainda estar associadas a dor retro orbital, cervicalgia, com possibilidade de sensações tipo choque semelhantes ao sinal de Lhemmite, omalgia, braquialgia e lombalgia.^{2,19} Os critérios para o seu diagnóstico (*International classification of headache disorders version 3 beta*) requerem o diagnóstico de HII, pressão de LCR superior a 25 cmH₂O e a presença de dois dos seguintes elementos: o desenvolvimento da cefaleia tem que ter uma relação temporal com a HII, ou levar ao seu descobrimento, tem de aliviar após redução da PIC e o seu agravamento tem que ter uma relação temporal com o aumento da PIC.²¹ Contudo, foi demonstrado que a pressão de LCR e as cefaleias são clinicamente independentes, tanto a curto como a longo prazo.¹⁹

A perda transitória de visão está presente em cerca de 68-72% dos doentes com HII, sendo caracterizada por perda de visão por um período inferior a sessenta segundos, podendo essa ser unilateral ou bilateral. Pensa-se que a sua causa seja a isquémia transitória do nervo óptico por alterações na microcirculação. Este sintoma está muitas vezes relacionado com esforços ou alterações posturais.^{1,3}

O zumbido pulsátil ocorre em 52-60% dos casos, sendo que 66% destes ocorrem bilateralmente.³ Uma das causas postuladas para este fenómeno é a do fluxo turbulento no seio venoso transversal, sendo o zumbido aliviado pela compressão da veia jugular interna.^{2,3} A outra causa apresentada é a da compressão do nervo vestibulococlear, secundária a um

aumento da pressão de LCR, explicando também as vertigens e as náuseas associadas a esta patologia.¹²

A diplopia ocorre em 33 a 66% dos doentes. Tendo em conta que esta se deve a uma paralisia do nervo *abducens*, apresenta-se como uma diplopia horizontal e geralmente binocular, podendo haver a sua resolução após a normalização da PIC. A diplopia monocular ocorre por edema macular ou formação tardia de membrana epirretiniana e pode estar presente em casos severos de papiledema.¹

A cegueira é a mais importante causa de morbidade nesta patologia, tendo sido reportada, em séries hospitalares, cegueira bilateral em 10% dos casos.¹

Também a rinorreia de LCR foi associada a esta patologia, tratando-se de um sintoma pouco frequente, os fatores de risco para o seu desenvolvimento ainda são pouco conhecidos.³

Foi ainda demonstrado que doentes com HII podem ter alterações cognitivas e uma maior incidência de depressão e ansiedade.²²

Quase todos os doentes apresentam papiledema bilateral, havendo 3,6-10% dos casos nos quais o papiledema é unilateral e uma pequena percentagem pode não apresentar papiledema.² A existência de papiledema depende de três fatores: baixa pressão de perfusão devido a baixa pressão sanguínea sistémica, baixa pressão intraocular e aumento da pressão de LCR, resultando num edema da porção intraocular da cabeça do nervo óptico.^{2,3,23} É importante reconhecer esta entidade e distingui-la de outras possíveis causas de edema do disco como, por exemplo, infeções, toxinas, doenças metabólicas, neoplasias, doenças vasculares, nevrite óptica e principalmente pseudopapiledema.² É também importante ter em conta que o papiledema severo pode levar a cegueira, se não for identificado e tratado atempadamente.³

Num estudo realizado estabeleceu-se a relação entre a duração dos sintomas, défices visuais e resposta à terapêutica. Determinou-se que um quadro é considerado agudo, quando a

duração dos sintomas é inferior a dois meses, subagudo quando é entre dois meses e um ano e crónico quando a duração é superior a um ano. Doentes com quadro agudo e subagudo demonstraram uma melhor resposta à terapêutica médica e menos alterações visuais severas, enquanto que doentes com quadros crónicos tinham mais alterações visuais severas e a terapêutica era cirúrgica.²⁰

Alguns dos doentes podem desenvolver um subtipo desta patologia, a HII fulminante, tendo sido reportada uma incidência inferior a 3%, na qual ocorre perda de visão severa no período de quatro semanas após o início da sintomatologia.²⁴ O diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico urgente são, então, essenciais para prevenir possíveis lesões visuais.^{3,24}

Como referido na epidemiologia, a presença desta patologia em homens é rara, sendo que a clínica tem algumas particularidades quando comparada com a do sexo feminino. A idade de diagnóstico é mais alta nos homens que nas mulheres (37 vs 28 anos), sendo que estes geralmente apresentam alterações visuais como o sintoma inicial, reportando menos episódios de cefaleias quando comparados com as mulheres (55% vs 75%). Os homens apresentam maior risco de perda visual severa, tendo cerca de 2,1 vezes mais probabilidade de a desenvolver, tanto num como nos dois olhos, quando comparados com as mulheres. O género é considerado, portanto, fator de risco independente para défices visuais. Os resultados relacionados com o IMC dos homens comparativamente com as mulheres foram incongruentes. Não foram obtidas diferenças entre os dois géneros, no que diz respeito a pressão de abertura do LCR, raça, anemia e ganho de peso recente.⁶

Também existem diferenças clínicas relacionadas com a etnia. Doentes de raça negra padecem de uma forma mais severa da doença, tendo uma probabilidade 3,5 vezes superior de perda visual severa, podendo afetar um só olho, quando comparados com doentes de outras raças. Por estes doentes apresentarem uma forma mais agressiva da doença, devem realizar um regime de seguimento mais rigoroso.²⁵

DIAGNÓSTICO

Os critérios têm evoluído ao longo dos tempos, reflexo das novas descobertas feitas em relação à HII, tendo a última revisão destes critérios sido executada em 2013. Os critérios de diagnóstico de HII (critérios de Dandy modificados) em adultos são os seguintes:

1. Papiledema;
2. Exame neurológico normal, exceto alterações no sexto par craniano;
3. Parênquima cerebral normal, sem evidências de hidrocefalia, massas ou lesões estruturais e sem realce meníngeo anormal, na ressonância magnética (RM). Nos doentes típicos (mulher e obesa) realiza-se unicamente RM com ou sem gadolínio. Em todos os outros doentes efetua-se RM com ou sem gadolínio associada a venografia; se RM indisponível ou contraindicada, pode-se optar por utilizar a tomografia computadorizada (TC);
4. Composição do LCR normal;
5. Pressão de abertura de punção lombar elevada (≥ 25 cmH₂O em adultos) em punção corretamente executada.

Sendo que o diagnóstico é definido se todos os critérios estiverem presentes e provável se os critérios de 1 a 4 forem cumpridos e a pressão de LCR for inferior a 25 cmH₂O.^{1,3,7}

Para o diagnóstico de HII sem papiledema o doente tem que ter os critérios de 2 a 5 e apresentar paralisia do nervo *abducens* uni ou bilateralmente. Se não houver papiledema nem paralisia do nervo *abducens* o diagnóstico não é definitivo, podendo haver suspeita se os critérios de 2 a 5 forem cumpridos e três dos seguintes elementos radiológicos estiverem presentes: sela vazia, achatamento do pólo posterior dos globos oculares, distensão do espaço subaracnoideu perióptico com ou sem tortuosidade do nervo óptico e estenose do seio transversal.^{1,3,7}

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Na avaliação oftalmológica destes doentes devem ser realizados fundoscopia, exame das pupilas, exame dos movimentos oculares, exame com lâmpada de fenda e avaliação da acuidade visual, da visão cromática e dos campos visuais.¹

Na fundoscopia, as alterações que podemos observar relativamente ao papiledema são edema bilateral da papila, margens mal definidas do disco óptico, hiperémia do disco, elevação do disco com halo peripapilar, apagamento dos vasos e ausência de pulsação venosa espontânea.^{1,26} Em casos mais severos podem estar presentes hemorragias retinianas, manchas algodinosas, bem como edema da camada de fibras nervosas que leva a um apagamento dos vasos retinianos.¹

A acuidade visual pode ser avaliada através de uma escala de Snellen. A perda de acuidade visual geralmente ocorre em casos de papiledema crónico, devida a exsudatos, edema macular, membranas neovasculares subretinianas justapapilares, pregas coriorretinianas, enfarte do disco óptico e hemorragia subretiniana peripapilar com afeção da fóvea.²

A avaliação dos campos visuais é realizada através de perimetria manual ou computadorizada, sendo que nos adultos a última (perimetria de Humphrey) é o método mais sensível, permitindo uma avaliação mais precisa da retina.^{1,2,27} As alterações campimétricas mais observadas nesta patologia são aumento da mancha cega, *nasal steps* e escotomas arqueados.^{2,28}

Em casos iniciais de papiledema, os défices visuais observados podem ser causados por um defeito da condução nervosa reversível, sendo este consequência do edema do disco,²⁷ estando presente um escotoma refratário que pode ser eliminado através da utilização de lentes convergentes.⁷ Estudos histológicos revelam que poderá haver uma perda de 40% da camada de fibra nervosa da retina antes de haver dano nos campos visuais.²⁹

No IIHTT foram executadas perimetrias aos 165 doentes com HII, antes do início da terapêutica, nas quais se obtiveram os seguintes resultados: 60% dos casos tinham uma perda visual por defeitos de feixes nervosos localizados, entre eles os escotomas arqueados e o *nasal steps*, sendo estes mais frequentes em localizações inferiores; 15,2% tinham aumento da mancha cega; 6,1% dos casos eram devido a escotoma paracentral, depressão superior, depressão inferior e *partial peripheral rim*; 5,8% tinham perda visual difusa e 1,2% apresentavam hemianópsias altitudinais e quadrantanópsia, sendo que o padrão mais frequentemente observado foi defeito arqueado parcial inferior associado a aumento da mancha cega.^{7,28}

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA

A tomografia de coerência óptica é um método não invasivo, através do qual se obtém representações anatómicas das diferentes estruturas do nervo óptico, por meio de luz infravermelha.^{27,30}

Os parâmetros avaliados são a espessura total da retina, da camada ganglionar da retina e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), bem como o volume da cabeça do nervo óptico.^{1,7,27}

Tendo em conta que o papiledema ocorre quando há edema das fibras nervosas ao nível do disco óptico, por estase do fluxo axoplasmático associado ao aumento da pressão perineural, este exame torna-se de especial importância na avaliação e monitorização do papiledema, bem como na observação dos efeitos terapêuticos.^{1,26,27}

Os fatores utilizados para caracterizar o papiledema são o volume do disco, o grau de drusas profundas, o grau de fluído subretiniano e a espessura da camada de células ganglionares da retina.⁷

Como referido anteriormente, o principal diagnóstico diferencial desta patologia é o pseudopapiledema, o qual, ao contrário do papiledema, é considerado uma condição benigna frequentemente relacionada com a presença de drusas no disco óptico, podendo estas ser observadas através de ecografia e da angiografia fluoresceínica.² A TC é superior a RM na deteção de drusas.³¹ As drusas profundas podem ser discriminadas do papiledema através da utilização de tomografia de coerência óptica de domínio espectral.⁷

Foi demonstrado correlação entre os graus de Frisèr usados no papiledema e alterações na cabeça do nervo óptico e na retina peripapilar.^{27,32} Esses mesmos parâmetros não mostraram correlação com a disfunção visual ou com a severidade dos sintomas clínicos em doentes recentemente diagnosticados e com perda moderada de visão.⁷

Noutro estudo foi observado um aumento do volume da cabeça do nervo óptico nos doentes com HII em relação aos doentes controlo, existindo neste caso associação com a acuidade visual.^{32,33}

Em doentes recentemente diagnosticados há um aumento da espessura da CFNR,^{27,32} não tendo este sido observado em casos prolongados de HII.²⁷

Em casos crónicos de papiledema, pode ocorrer a normalização da espessura da CFNR, devido não só a resolução do papiledema, mas também por atrofia axonal. Nestes casos é necessário reavaliar os campos visuais, a acuidade visual e a visão cromática.^{27,34} Essa perda axonal pode ser quantificada através da espessura da CFNR e da espessura da mácula,^{7,35} podendo este último ser utilizado para monitorizar a perda de células ganglionares da retina em papiledema crónico (grau de Frisèr 0).⁷ Tendo em consideração as dificuldades de medição da CNFR na presença de edema do disco óptico, e de medição da espessura da mácula por complicações retinianas, como edema macular e hemorragia, foi concluído que a eletrorretinografia poderia ser um bom método para avaliar a integridade neuronal, pois é menos suscetível a alterações por edema do disco óptico ou da papila.³⁵

A variabilidade dos resultados apresentados pode ser devido à fase da doença em que a amostra se apresentava e os métodos utilizados.³²

ECOGRAFIA

O nervo óptico é uma estrutura tubular com cerca de 5 cm, que pode ser avaliado ecograficamente na sua porção intraorbital. Esta estrutura é uma extensão do cérebro, pelo que é rodeada pelas mesmas membranas meníngeas. Aquando da observação de uma imagem ecográfica do nervo óptico, conseguimos diferenciar três áreas. Uma área hipocogénica central, representativa do nervo óptico, uma área hiperecogénica a rodear essa área hipocogénica, o espaço subaracnoideu e uma linha a revestir a área hiperecogénica, que se trata da bainha do nervo óptico. Tendo em conta que alterações na PIC seriam observadas no espaço subaracnoideu do nervo óptico, o aumento do diâmetro da bainha do nervo óptico representa um marcador indireto do aumento da PIC.³⁶

A ecografia mostrou ser um instrumento útil e fiável no diagnóstico de elevação da PIC, no qual são avaliados os seguintes parâmetros: a elevação do disco óptico, o diâmetro do nervo óptico (DNO) e o diâmetro da bainha do nervo óptico (DBNO).³⁶ É portanto compreensível que este exame seja sensível para excluir aumento de PIC em doentes com baixo risco e um teste específico para doentes de alto risco, podendo ser um exame importante em situações de emergência.⁷

A medição do DNO e do DBNO realiza-se preferencialmente 3 mm posteriormente à lâmina crivosa pois, segundo estudos anatómicos realizados, esta trata-se da área mais sensível a alterações da PIC.³⁶

O DBNO nos doentes recentemente diagnosticados com HII é superior ao dos controlos. Tendo em conta diferentes estudos, o *cut-off* para o DBNO pode variar entre 4,8 e 6 mm, ou seja, doentes com valores acima desses têm uma maior probabilidade de ter HII,^{7,36,37}

sendo ainda definida uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 84% para um *cut-off* de 5,8 mm.⁷ Um dos estudos obteve um valor mais elevado (6,3 mm) e concluíram que acima desse valor a probabilidade de se tratar de um caso de HII é cerca de 11 vezes superior.³⁶

A correlação entre o DBNO e a pressão de abertura do LCR foi considerada moderadamente positiva, principalmente nos casos em que a pressão de abertura era moderada e ligeira, sendo menos evidente nos casos em que os valores eram elevados. Este facto pode ser devido ao efeito “teto” e a distensibilidade limitada da bainha do nervo óptico para valores de PIC elevados,³⁶ sendo que um DBNO superior a 5 mm prediz uma pressão de LCR superior ou igual a 20 cmH₂O com uma especificidade e uma sensibilidade de 100%.⁷

Foi também reportada uma redução significativa e imediata do DBNO após punção lombar, indicando a resposta rápida da DBNO às alterações da PIC. Porém, existem artigos no qual não se observou essa relação, sendo a justificação teorizada a possível existência de compartimentalizações no espaço subaracnoideu perióptico.³⁶

Não foram demonstradas alterações na elevação do disco óptico após punção lombar, pois ele não responde a alterações da PIC de modo imediato.³⁶

Não foram encontradas variações do DNO entre doentes e controlos, pois não existe uma correlação significativa entre a PIC e o DNO.^{36,37}

AVALIAÇÃO NEURORRADIOLÓGICA

A avaliação neurorradiológica tem como principal objetivo excluir outras possíveis causas de hipertensão intracraniana, tais como alterações vasculares, estruturais ou massas intracranianas,^{7,38} tratando-se a RM da cabeça e das orbitas, com a utilização de contraste endovenoso, e a venografia por ressonância ou por TC os exames preferenciais.^{1,7,38}

Há alguns achados imagiológicos associados a HII, não sendo estes específicos desta patologia. Eles são: achatamento do pólo posterior dos globos oculares, protusão da porção

intraocular do nervo óptico, deslocamento posterior da haste pituitária, tortuosidade vertical do nervo óptico, distensão da bainha do nervo óptico (o espaço que rodeia o nervo óptico é maior que 2 mm) e sela turca parcialmente vazia (glândula pituitária ocupa menos de 50% da fossa pituitária e o aspeto superior é côncavo).^{38,39}

A sensibilidade e especificidade destes achados foram estudados, sendo que estas são variáveis entre diferentes estudos, tendo como algumas das razões postuladas as diferenças entre as populações estudadas em cada estudo e os diferentes parâmetros e técnicas utilizados.^{7,38,40}

A área de alargamento selar tem uma sensibilidade na ordem dos 100% e uma especificidade de 90%, na diferenciação entre doentes com HII e controlos e a área absoluta da glândula pituitária demonstrou uma sensibilidade de 100% na deteção de alterações terapêuticas.⁷

Foi também reportado que alterações no diâmetro do canal óptico têm associação com a acuidade visual e com a severidade de papiledema, sendo que o aumento de um milímetro no diâmetro do canal leva a uma diminuição de desvio padrão de 0.50 dB nos campos visuais e a maior probabilidade de ter papiledema de grau 4-5 ou atrofia óptica.⁷

A RM possui uma sensibilidade de cerca de 72-80% e uma especificidade de 96% na deteção de tortuosidade e distensão da bainha do nervo óptico.⁷

Nenhum dos achados radiológicos foi associado ao efeito na visão,^{39,41} sendo que os achados radiológicos mais frequentemente encontrados foram achatamento do pólo posterior e aumento do LCR pré-óptico.³⁹

LCR

Após a realização da avaliação neurorradiológica, deve ser efetuada uma punção lombar, com o doente em decúbito lateral. Este exame tem como objetivo excluir possíveis

causas e obter a pressão de abertura do LCR. O LCR obtido será submetido a microscopia e, se necessário, à realização de cultura e citologia. Serão ainda medidos níveis de glicose e proteínas e avaliada a xantocromia.¹

Como referido anteriormente, a pressão de LCR superior a 25 cmH₂O é um dos critérios de diagnóstico e a sua composição deverá ser normal, sem evidências de pleomorfismo, atipia celular, aumento da proteinorraquia ou hipoglicorraquia.²

A pressão do LCR nem sempre se correlaciona com o grau de papiledema.²³

Os biomarcadores presentes no LCR têm ganho relevância nesta patologia. Foi reportado que a desregulação negativa do angiotensinogénio aumenta a produção de LCR, podendo este ser um biomarcador válido.⁷ Outro marcador sugerido foi o peptídeo natriurético, sendo que valores altos da forma pró peptídea do peptídeo natriurético tipo C foram relacionados com a HII. Pensa-se que este resultado seja devido ao facto de este peptídeo, que é produzido na células endoteliais, levar a uma desregulação do tónus vascular e assim a alterações na PIC.¹⁵

Outras moléculas que se encontram negativamente desreguladas são a proteína de ligação à vitamina D, a hemopexina e a *transerythretin*. As que se encontram desreguladas positivamente incluem a α -1-antitripsina, haptoglobina, zinco- α -2-glicoproteína, *element-binding protein 1*, *immunoglobulin heavy constant α -1* e *serotransferrin*.⁷

Pensou-se que a enolase neuro-específica, sendo um marcador de dano neuronal, pudesse ajudar a perceber se lesão ou disfunção neuronal estão presentes na HII. Contudo, não foi demonstrada diferença significativa dos valores séricos de enolase entre controlos e doentes com HII, nem correlação entre os níveis de enolase e papiledema, perda visual e recorrência, sendo as limitações referidas a não medição de valores de enolase no LCR, a amostra pequena e o facto de os doentes estarem em remissão.⁴²

TRATAMENTO

Não há consenso sobre qual a melhor abordagem terapêutica nestes doentes, principalmente devido á falta de evidência científica. A escolha terapêutica será adaptada, portanto a cada doente, dependendo da fisiopatologia e clínica que este apresenta.¹

Os objetivos da terapêutica são a preservação da visão e o alívio do quadro de cefaleias prolongadas. Quando a terapêutica médica não for tolerada ou falhar, houver um agravamento da disfunção visual ou se se tratar de um caso de HII fulminante, então outras medidas terão de ser aplicadas, como punções lombares seriadas, fenestração da bainha do nervo óptico, colocação de *shunts* ou colocação de *stents* no seio transversos.¹ A morbidade do doente e a experiência do cirurgião são fatores determinantes aquando da tomada de decisão de medidas cirúrgicas.¹

TRATAMENTO MÉDICO

Perda de peso

A perda de peso está associada a uma melhoria da função visual e do papiledema, sendo recomendado nestes doentes uma dieta hipocalórica e pobre em sal, com a perspectiva de melhorar também o edema ortostático.^{1,11}

Num estudo realizado com 25 mulheres com HII crónica, na qual lhes foi prescrita uma dieta hipocalórica (425 kcal por dia), observou-se que uma perda de 15% levou a uma redução marcada da PIC, havendo também uma melhoria da severidade e da frequência das cefaleias e diminuição do uso de analgésicos. Somente quatro das doentes incluídas no estudo tiveram uma redução da PIC para valores inferiores a 20 cmH₂O, provando que pode haver uma grande melhoria dos sinais e sintomas, sem haver uma redução da PIC para valores normais.¹¹

Noutro estudo no qual a percentagem de peso perdido era inferior ao anterior (3 a 5% do IMC), também foi demonstrada uma conseqüente redução significativa da pressão de LCR.³

A manutenção da perda de peso não é frequente, sendo que com o ganho de peso há recorrência do quadro clínico.¹

Farmacoterapia

A acetazolamida é o principal fármaco prescrito para a HII. É um inibidor da anidrase carbónica, que afeta a eficiência do transporte iónico, pois catalisa a conversão da água e do dióxido de carbono em bicarbonato e iões de hidrogénio.³

Como referido na introdução, em 2014 foi realizado um grande estudo no qual se comparava a perda de peso associada com a acetazolamida e a perda de peso associada ao placebo, o IIHTT. Todos os doentes receberam um plano de modificação do estilo de vida com um programa dietético específico. A dosagem de acetazolamida inicial foi 500 mg duas vezes ao dia, devendo aumentar a dosagem em 250 mg a cada 6 dias, no máximo até 4 g ao dia. Em ambos os grupos foi demonstrada uma melhoria na perimetria (*mean deviation* de -3,53 dB),^{1,3} à custa principalmente da melhoria da sensibilidade visual peripapilar e da redução da mancha cega aumentada.⁴³ Após seis meses de terapêutica o grupo com acetazolamida mostrou uma melhoria superior ao grupo de controlo (-2,10 dB vs -2,82 dB).¹ Estes doentes obtiveram também uma melhoria da espessura da CFNR, da espessura total da retina e volume da cabeça do nervo óptico, tendo estes parâmetros sido medidos através da utilização da tomografia óptica computadorizada.⁷ Outros benefícios significativos da acetazolamida em relação ao placebo foram a melhoria da perimetria no olho contralateral, o grau de papiledema, a pressão de abertura de LCR e a qualidade de vida. Não foram encontradas diferenças significativas na acuidade visual ou na cefaleia. Conclui-se, deste

modo que a acetazolamida resulta numa melhoria modesta dos campos visuais em doentes com HII com perda ligeira da visão, com nível de evidência 1.^{1,3}

As complicações associadas a essa terapêutica podem ser: náuseas, vômitos, disguesia, diarreia, fadiga, parestesias,^{1,3} miopia transitória, perda de apetite e acidose metabólica.⁷

O topiramato é um antiepilético e é utilizado na profilaxia da enxaqueca.^{2,3} Este atua também nas isoenzimas da anidrase carbónica, tendo outras ações acessórias, tais como, inibição de neurotransmissores relacionados com o glutamato, inibição dos canais de cálcio e sódio dependentes de voltagem e aumento do fluxo de cloreto induzido pelo ácido gama-aminobutírico.¹

Foi realizado um estudo prospetivo com 40 doentes no qual se comparava o topiramato (100-150mg/dia) e a acetazolamida (1000-1500mg/dia), tendo-se concluído que ambos os fármacos melhoravam significativamente os campos visuais, não tendo sido relatadas diferenças entre eles.^{1,3,7}

Os efeitos adversos do topiramato são semelhantes aos da acetazolamida (parestesias, fadiga e sintomas gastrointestinais), podendo ainda ocorrer alterações cognitivas, não sendo recomendada a sua prescrição a doentes com depressão severa,^{1,3} nefrolitíase, miopia e glaucoma de ângulo fechado.⁷ Tendo em conta que a maioria dos doentes se apresenta com cefaleias, este pode ser uma importante arma terapêutica para o tratamento da cefaleia crónica, para além de reduzir o apetite e assim auxiliar a perda de peso.^{1,3}

Diuréticos, como a furosemida, estão indicados quando a acetazolamida não é tolerada ou é contraindicada. Foi demonstrada evidência da redução da produção de LCR em modelos animais, tendo sido proposto um efeito aditivo da furosemida ao da acetazolamida.^{1,3}

O octreotido é um análogo da somatostatina, que inibe a secreção da hormona de crescimento e antagoniza a sua ação e a ação dos fatores de crescimento *insulina-like*, por bloqueio dos recetores da mesma. As granulações aracnóideias e o plexo coróide têm uma

elevada expressão de recetores da somatostatina, podendo ser relacionados com a produção e a absorção do LCR.¹ Somente um estudo avaliou a eficácia do octreotido na HII, tendo-se obtido melhorias no papiledema, cefaleias e parâmetros visuais. Contudo, tanto o octreotido como o topiramato e a furosemida necessitam de mais estudos na HII, antes de poderem ser amplamente recomendados.^{1,3}

Para o tratamento da cefaleia crónica refratária podem ser prescritos fármacos adjuvantes como o sumatriptano, a dihidroergotamina, a ergotamina, os beta-bloqueantes, os antidepressivos tricíclicos e os bloqueadores dos canais de cálcio.⁷

Inibidores seletivos da 11β – HSD1 têm sido desenvolvidos para tratamento da obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólico, podendo estes ter utilidade na HII, levando à diminuição da PIC.⁷

Punção lombar

Punções lombares seriadas podem ser usadas em formas mais severas e agudas de HII,⁷ e como medidas temporárias em doentes grávidas que não querem ser submetidas a terapêutica médica ou em doentes que aguardam terapêutica cirúrgica.¹ Fortuitamente, uma única punção lombar pode fazer com que o doente com HII fique em remissão. A punção lombar pode reverter o colapso do seio transversal, pois baixa a pressão do LCR, havendo um retorno para o quadro inicial ao fim de algumas semanas.¹ Porém este procedimento deve ser considerado como uma medida temporária, pois há o restabelecimento do LCR ao fim de seis horas.⁴⁴ As complicações podem incluir cefaleias de baixa pressão, infeções e fístula de LCR.¹

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Fenestração da bainha do nervo óptico

A fenestração da bainha do nervo óptico (FBNO) consiste numa incisão nas meninges que rodeiam o nervo óptico, a fim de aliviar a pressão no espaço subaracnoideu,¹ sendo o tratamento de escolha para doentes com perda aguda e severa da visão devido a papiledema refratário a tratamento médico.⁷

Numa meta análise com 712 doentes houve 80% que tiveram redução do papiledema, 59% que tiveram melhoria das queixas visuais e 44% que tiveram resolução das cefaleias, após a realização desta técnica.^{1,7} Foi também reportado que FBNO unilateral leva a melhoria do papiledema bilateralmente.^{1,3}

As complicações incluem oclusões vasculares retinianas e neuropatia óptica traumática, que podem provocar diplopia e anormalidades das pupilas com perda visual permanente.^{1,3,7} Têm ainda sido relatadas outras, como glaucoma de ângulo fechado e infeções.⁷

Após a realização deste procedimento é necessário um seguimento prolongado devido ao risco de cegueira pós-operatória associada. Os fatores que estão associados a um risco três vezes superior para a falência do FBNO são: sexo masculino, pressão de abertura do LCR superior a 50 cmH₂O e acuidade visual pré-operatória.⁷

Resultados obtidos a longo prazo (período superior a quatro meses após a cirurgia), demonstraram estabilização dos parâmetros na perimetria e da acuidade visual. Estes resultados estavam positivamente influenciados pela função visual pré-operatória e pela brevidade para realização do procedimento cirúrgico.⁴⁵

Nalguns estudos foi concluído que a FBNO obteve semelhantes melhorias e estabilidade da função visual em relação às técnicas de derivação (derivações lombo peritoneais e ventriculoperitoneais), tendo menos complicações sistémicas associadas.

Contudo, as FBNO podem ter mais recorrências, não sendo por isso tão fiáveis a longo prazo.⁴⁵ Num trabalho de investigação, 34% dos 32 doentes com hipertensão intracraniana foram submetidos a derivação do LCR após a FBNO.³

Cirurgia de derivação do LCR

As derivações de LCR que podem ser realizadas são derivações lomboperitoneais ou ventriculoperitoneais, havendo ainda a possibilidade de realizar *shunts* ventriculojugulares ou ventriculoauriculares, se necessário.³ Estes procedimentos são o tratamento de escolha em doentes com cefaleia associada, ou não, a perda visual e que são refratários ao tratamento médico, podendo também ser usados em casos de apresentações de HII severas e agudas, pois leva a um rápido declínio da PIC aumentada, melhorando a cefaleia, o papiledema e a perda visual.⁷

Este procedimento demonstrou, num estudo retrospectivo que incluía 53 doentes, melhorar a acuidade visual. Contudo 68% dos doentes permaneceram com cefaleias após seis meses e 77% após 12 meses.³

Foi reportada falha de 86% nos *shunts* lomboperitoneais em 18 meses e falha de 75% dos ventriculoperitoneais em 24 meses.⁴⁶ Considera-se que há falência de *shunt* quando há uma recorrência ou persistência dos sintomas pré-operatórios e é necessária a revisão do *shunt* ou a realização de uma nova incisão.⁴⁷ Num estudo com 435 doentes, as revisões foram feitas pelas seguintes razões: obstrução do *shunt* em 41% dos casos, cefaleia de baixa pressão em 15%, falência do *shunt* em 11%, dor radicular, disfunção valvular, mau posicionamento do *shunt*, hematoma subdural e fistula de LCR.⁷

As derivações ventriculoperitoneais mostram-se mais complexas nos casos de HII, pois a colocação do *shunt* é dificultada por haver ventrículos estreitados, para além de possuir um maior risco de lesão do parênquima cerebral.^{2,46} Por esta razão, nesta patologia opta-se

mais pelas derivações lomboperitoneais.⁴⁷ As complicações associadas a este procedimento são: obstrução do *shunt* (mais de 50% dos casos), cefaleias de baixa pressão (20% dos casos),⁴⁷ fístula de LCR, infecção e dor intraperitoneal.¹ Complicações raras incluem hemorragia subaracnoideia ou subdural, síndrome de Chiari adquirido, siringomielia ou perfuração intestinal.¹ O risco de flutuações de pressão pode ser diminuído através da utilização de sistemas com válvulas ou reservatórios.^{1,48}

Outra derivação proposta foi a derivação lombopleural, tendo esta sido considerada segura, rápida e com complicações pouco frequentes. Está indicada para doentes com uma alta percentagem de massa gorda e abdómen globoso.⁴⁷ As complicações que lhe estão associadas são: migração e hiperdrenagem do *shunt*, com consequente efusão pleural e hidrotórax.⁴⁶ Nestes casos, a drenagem do LCR para o espaço pleural apresenta algumas particularidades em relação ao espaço peritoneal, pois está sujeita às pressões negativas intrapleurais que ocorrem em cada ciclo respiratório.⁴⁶ São necessários mais estudos para se poder ponderar esta opção, nomeadamente estudos comparativos de eficácia com a derivação lomboperitoneal.⁴⁷

Stenting do seio transversal

Este tratamento está indicado em doentes com HII, que tiveram um agravamento das cefaleias e da perda visual e que possuem estenose no seio venoso cerebral.⁷

Uma das consequências do aumento da PIC são as estenoses focais do seio venoso com gradiente de pressão venosa cerebral ≥ 8 mmHg, podendo estas estar presente em doentes com HII,⁷ tendo sido demonstrada em 30 a 93% destes.⁴⁹ O gradiente de pressão venosa cerebral é incomum em doentes com HII, raro em doentes com *shunt* prévio e ausente em casos com PIC normal, e casos de gradientes de pressão venosos bilaterais podem ser reduzidos através de *stents* unilaterais.⁷

Observou-se uma melhoria do quadro clínico após esta técnica, nomeadamente nas cefaleias, no grau de papiledema e na perda visual.^{1,3}

As complicações associadas a este procedimento são: cefaleia ipsilateral de curta duração, restenose e, raramente, migração do *stent*, trombose e perfuração de vasos o que pode levar a hematoma subdural agudo.^{1,3,7} Devido ao risco anteriormente mencionado, está indicado fazer anticoagulação durante o procedimento e, posteriormente, realizar terapêutica antiagregante (aspirina e clopidogrel) sendo esta mantida durante seis meses, continuando-se com a aspirina até um ano.¹

Foi observado que doentes com estenoses extrínsecas têm uma maior falha hemodinâmica do que doentes com estenoses intrínsecas. Nesse mesmo artigo foi indicado que se deveria colocar o *stent* no comprimento total do seio transversal, atingindo o seio sigmoide, permitindo assim cobrir possíveis lesões intrínsecas.⁵⁰

Quando comparada com as derivações, esta técnica mostrou-se mais fiável a longo prazo, com necessidade de um menor número de revisões, sendo também mais barata, podendo ser então considerada como uma primeira abordagem cirúrgica em doentes com perda visual severa a moderada e cefaleias associadas a estenose seio venoso.⁷

Cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica é ponderada quando a terapêutica médica para a perda de peso falha e quando não é possível realizar *shunts* ou *stents* endovasculares,⁷ tendo sido obtido um nível de evidência 4 quanto à sua eficácia no tratamento da HII em doentes obesos, melhorando os sintomas.^{1,7}

Os principais procedimentos realizados são o *bypass* gástrico e a banda gástrica ajustável, ambos por via laparoscópica, tendo sido demonstrado uma perda de peso eficaz a

longo prazo. A escolha entre procedimentos vai depender do peso pré-operatório, comorbilidades e da preferência do doente.³

A diminuição média de peso obtida nestas técnicas é de cerca de 20 a 35% nos dois a três anos após a cirurgia e tem uma manutenção de 14 a 37% superior, quando comparadas com doentes não operados. Doentes submetidos a *bypass* gástrico têm uma maior probabilidade de manter o mesmo peso nos 10 anos seguintes do que os submetidos a banda gástrica.⁷

Para além da perda de peso, também foi descrita melhoria da sintomatologia. Num estudo esta foi verificada em 60 de 65 doentes⁷ e noutro em 56 de 61 doentes,³ com regressão do papiledema em 34 de 35 doentes³ e diminuição da pressão de abertura do LCR para um valor médio de 18,9 cmH₂O⁷ e para uma média de PIC de 25 cmH₂O.³

As complicações encontradas consistem em: migração da banda, extravasamento na anastomose, estenose e úlcera gástrica, síndrome de *dumping*, obstrução intestinal³ e défices de minerais ou vitamínicos,⁷ sendo a probabilidade de ocorrência dependente do procedimento selecionado.³

As possíveis complicações neurológicas que se podem observar estão relacionadas com os défices de minerais e de vitaminas. Estes podem provocar: encefalopatia de Wernicke por défice de tiamina, neuropatia óptica por défice de cobre, vitamina B12 e/ou de tiamina, nictalopia por défice de vitamina A ou de zinco e oftalmoparesia por deficiência de vitamina E.⁷

PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

A história natural desta patologia ainda é desconhecida, variando de doente para doente. Torna-se, portanto, primordial identificar os fatores de risco que cada doente possui e adaptar o esquema de seguimento a cada caso em específico.

Os preditores clínicos associados a alterações visuais mais severas são IMC elevado (superior a 40 kg/m^2),⁷ sexo masculino, papiledema de alto grau, hemorragias do disco óptico, diminuição da visão aquando do diagnóstico^{3,41} e raça negra.³ Os fatores associados a bom prognóstico são: PIC elevada na altura do diagnóstico, início da sintomatologia em idade precoce^{3,41} e a redução do IMC. O reconhecimento destes fatores pode auxiliar na decisão terapêutica.⁴¹

Os fatores que não apresentam relação com o agravamento da perda visual são: duração dos sintomas, grau de cefaleia, zumbidos pulsáteis, perda transitória de visão, diplopia, pressão de abertura do LCR e gravidez.²

A avaliação que deve ser realizada no seguimento destes doentes baseia-se na história detalhada das cefaleias e na observação neuroftamológica, que engloba uma avaliação neurológica, fundoscopia, perimetria de Humphrey e determinação da espessura da retina e da CFNR através da tomografia de coerência óptica.⁵¹

A recorrência de HII, ou seja, a recorrência de sintomas e sinais após resolução dos mesmos ou após cessação de terapêutica por mais de seis meses, estabelecida em estudos de seguimento, foi de 38,4% num tempo médio de 6,2 anos^{49,52} e de 15% num seguimento de 13 anos.⁵² Uma pequena percentagem de doentes com HII pode vir a desenvolver cegueira permanente. Em estudos de seguimento prolongado foram demonstradas diferentes percentagens de doentes com alterações visuais. Num estudo realizado ao longo de três anos foi reportada perda visual severa em 9% dos doentes. Noutra essa percentagem era de 24%. Finalmente, um trabalho realizado com um seguimento de 4,1 anos, obteve uma percentagem

de 9% de doentes com alterações visuais. Estas diferenças podem ser devidas aos períodos de seguimento variáveis, às metodologias utilizadas e a viés de seleção.⁵³

A manutenção da cefaleia após instituição da terapêutica tem uma elevada prevalência e as razões causais são ainda desconhecidas.⁵⁴ Assim, a cefaleia não constituiu um bom marcador de atividade da doença.⁷ Foram estudados fatores que predizem o prognóstico especificamente nestes casos. A perda de peso, duração curta da cefaleia antes do diagnóstico e a normalização da PIC no terceiro mês de seguimento não demonstraram relação com um melhor prognóstico. Apenas o início da sintomatologia em idade precoce e a PIC elevada no diagnóstico têm esse papel, podendo indiciar para o facto de que idade pode estar relacionada com o mecanismo envolvido nesta patologia.⁵⁴

A qualidade de vida, ou seja, o impacto que a doença tem na vida do doente para além das manifestações físicas, encontra-se diminuída, havendo um grande impacto na vida profissional e familiar.¹

Todos os doentes com HII devem, portanto, ser sujeitos a um seguimento prolongado, com monitorização visual regular, devido ao risco de terem recorrência ou agravamento das alterações visuais, sendo esse risco aumentado em doentes com défices visuais bilaterais.⁵³

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Como referido na introdução, são reconhecidos três mecanismos para o aumento da PIC na HII. Com esta revisão vemos que a fisiopatologia já ultrapassa esses três mecanismos, ponderando-se que outros fatores estejam envolvidos, como a obesidade e a inflamação. Esta doença pode ser, então, considerada uma doença multifatorial.

O diagnóstico desta patologia já se encontra bem sedimentado, sendo que os critérios de diagnóstico refletem os avanços feitos em relação à doença. O exame oftalmológico tem um papel importante no diagnóstico destes doentes, sendo a deteção de papiledema de extrema importância. Sempre que possível deverá ser realizada a tomografia de coerência óptica. Nesta espera-se observar um aumento da espessura de CFNR em casos recentemente diagnosticados, sendo que em casos prolongados se aconselha a utilização da eletrorretinografia para avaliação da integridade neuronal.^{26,32,35} A principal utilidade dos outros exames complementares é na exclusão de outras possíveis causas de papiledema e de hipertensão intracraniana.

O IIHTT veio consolidar a utilização da acetazolamida associada a perda de peso como a primeira linha terapêutica nos doentes com HII, estando as opções cirúrgicas reservadas para casos de HII fulminantes ou para situações nas quais houve um agravamento da sintomatologia, sendo estas refratárias à terapêutica médica.

Todos os doentes com HII devem realizar seguimento, no qual devem realizar uma avaliação neurooftalmológica, efetuando fundoscopia, perimetria de Humphrey e tomografia de coerência óptica.⁵¹ Este seguimento deverá ser prolongado, devido ao risco de terem recorrência ou agravamento das alterações visuais.⁵³

Esta patologia está relacionada com várias áreas médicas, como endocrinologia, neurocirurgia, neurologia e oftalmologia, ressaltando a importância de ter uma equipa multidisciplinar quando se aborda estes doentes. Contudo, a terapêutica ainda não se encontra

uniformizada, devido principalmente à falta de evidência científica. Apesar disso, foi possível, com as elações retiradas, propor um fluxograma terapêutico, esperando que possa ser útil na abordagem e seguimento dos doentes com HII.

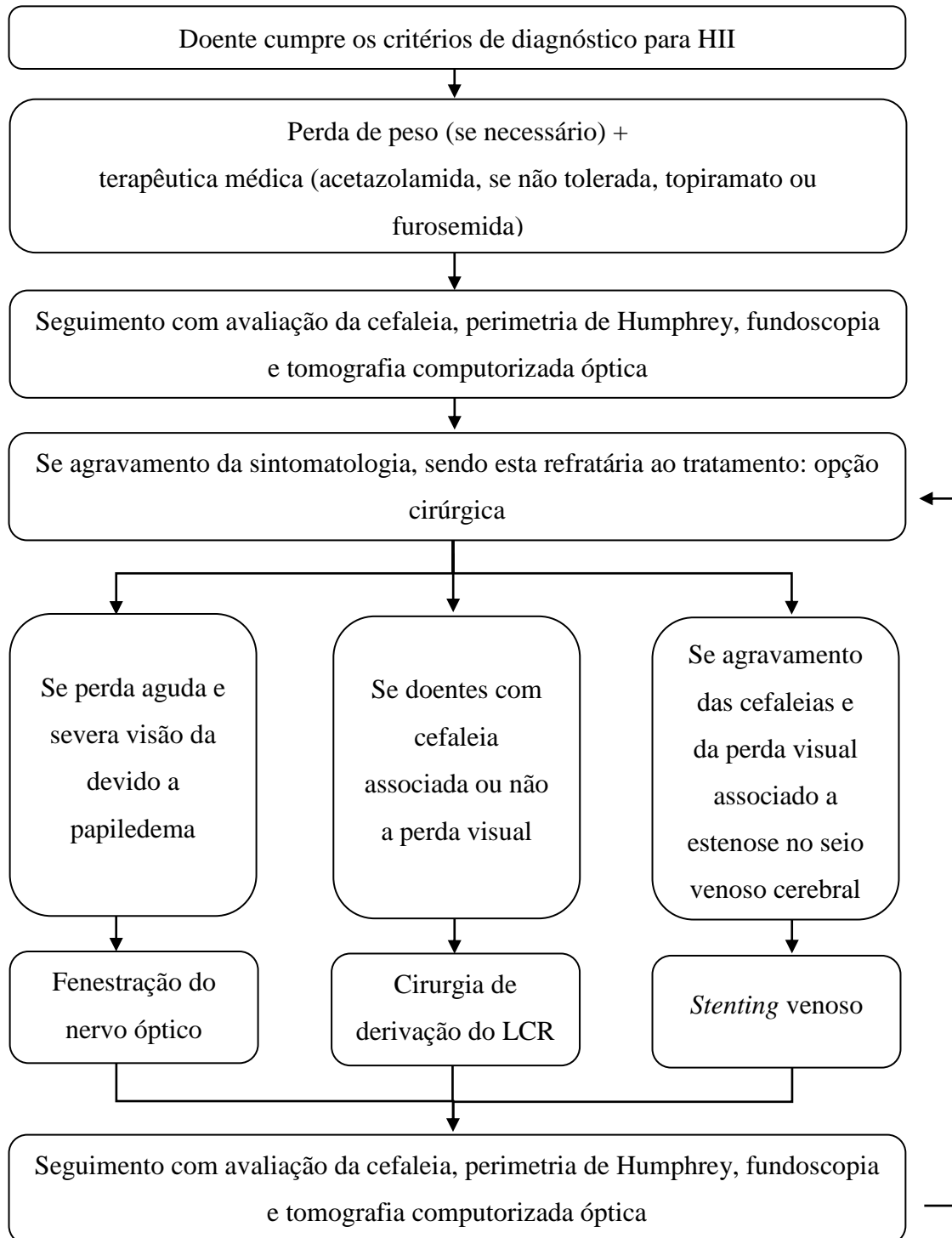


Figura 1: Sugestão de fluxograma terapêutico para o tratamento da HII.

HII – hipertensão intracraniana idiopática; LCR – líquido cefalorraquidiano

Há ainda muita informação por descobrir, pelo que a contínua investigação nesta área é essencial, sendo alguns dos parâmetros promissores a genética, os biomarcadores e a novas estratégias terapêuticas (como os inibidores da 11 β – HSD1). O conhecimento e a aplicação dos dois primeiros parâmetros vão possibilitar um diagnóstico mais precoce e com ele a possibilidade de evitar os fatores de morbilidade associados a HII.

Neste momento, encontram-se vários estudos em desenvolvimento, tais como “*Stenting of Venous Sinus Stenosis for Medically Refractory Idiopathic Intracranial Hypertension*” (NCT02143258), “*Magnetic Resonance Venography Pre- and Post-Treatment in Patients With Idiopathic Intracranial Hypertension*” (NCT02394067) e “*An RCT of Bariatric Surgery vs a Community Weight Loss Programme for the Sustained Treatment of IIH*” (NCT02124486).

Muitas das conclusões obtidas em diferentes estudos não têm força de evidência científica, devido a amostras pequenas, havendo também resultados variáveis devido à utilização de diferentes metodologias. Proponho, deste modo, a criação de um estudo multicêntrico, no qual a metodologia se encontre estandardizada, com o objetivo de ter amostra significativa para se poder tirar relações científicas e ter conhecimento da variabilidade populacional de doentes com HII.

É importante reter que, tendo em conta a morbilidade que lhe está associada, torna-se imperativo o conhecimento desta patologia, o seu diagnóstico precoce, com vista a um tratamento atempado, de modo a impedir um desfecho dramático.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Marcos Barbosa, pela ajuda, disponibilidade e compreensão na orientação deste trabalho.

À minha família pelo apoio imensurável, aos meus amigos pelo companheirismo e em especial à Diana por ser uma excelente amiga ao longo deste percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2016;87(9):982-992.
2. Spennato P, Ruggiero C, Parlato RS, Buonocore MC, Varone A, Cianciulli E, Cinalli G. Pseudotumor cerebri. *Childs Nerv Syst* 2011;27(2):215-35.
3. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016;15(1):78-91.
4. Gaio V, Antunes L, Namorado S, Barreto M, Gil A, Kyslaya I, Rodrigues AP, Santos A, Bohler L, Castilho E, Vargas P, do Carmo I, Nunes B, Dias CM. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *Obes Res Clin Pract* 2018;12(1):40-50.
5. Rosenblatt A, Klein A, Roemer S, Borruat FX, Meira D, Silva M, Gokcay F, Celebisoy N, Kesler A. Idiopathic Intracranial Hypertension-A Comparison of Clinical Characteristics Between 4 Medical Centers in Different Geographic Regions of the World. *J Neuroophthalmol* 2016;36(3):280-4.
6. Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, Monaghan D, Acierno MD, Braswell RA, Preechawat P, Corbett JJ, Newman NJ, Biousse V. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009;72(4):304-9.
7. Chan JW. Current concepts and strategies in the diagnosis and management of idiopathic intracranial hypertension in adults. *Journal of Neurology* 2017;264(8):1622-1633.
8. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous Sinus Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension: Results of a Prospective Trial. *J Neuroophthalmol* 2017;37(2):113-121.
9. Altıokka-Uzun G, Erdağ E, Baykan B, Tzartos J, Gezen-Ak D, Samancı B, Dursun E, Zisimopoulou P, Karagiorgou K, Stergiou C, Şahin E, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Tüzün E. Glial and neuronal antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurological Sciences* 2017;38(10):1817-1822.

10. Klein A, Stern N, Osher E, Kliper E, Kesler A. Hyperandrogenism is associated with earlier age of onset of idiopathic intracranial hypertension in women. *Curr Eye Res* 2013;38(9):972-6.
11. Andrews LE, Liu GT, Ko MW. Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Horm Res Paediatr* 2014;81(4):217-25.
12. Ljubisavljević S, Zidverc Trajković J. Idiopathic intracranial hypertension - Pathophysiology based on case series. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2016;33(3):199-209.
13. Samancl B, Samancl Y, Tüzün E, Altlokka-Uzun G, Ekizoglu E, İçöz S, Sahin E, Küçükali CI, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2017;37(6):525-531.
14. Dhungana S, Sharrack B, Woodroffe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache* 2009;49(2):282-5.
15. Portelli M, Papageorgiou PN. An update on idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(3):491-499.
16. ReihamKermani H, Famarzi MSG, Ansari M, Ghafarinejad A. Cerebrospinal fluid concentration of interleukin-6 and interleukin-10 in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Medical Sciences* 2008;8(2):205-208.
17. Chebel S, Boughammoura-Bouatay A, Ammar M, Frih-Ayed M. Familial presentation of idiopathic intracranial hypertension. *Neuro-Ophthalmology* 2009;33(1-2):65-67.
18. Corbett JJ. The first Jacobson Lecture. Familial idiopathic intracranial hypertension. In. *J Neuroophthalmol*. United States; 2008, 337-47.
19. Friedman DI, Quiros PA, Subramanian PS, Mejico LJ, Gao S, McDermott M, Wall M. Headache in Idiopathic Intracranial Hypertension: Findings From the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Headache* 2017;57(8):1195-1205.
20. Elsaadany WF, Farhoud AH, Achmawi GA, Mousa WM, Shahin MS. Clinical Spectrum and Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurosurgery Quarterly* 2015;25(3):374-380.

21. Yri HM, Jensen RH. Idiopathic intracranial hypertension: Clinical nosography and field-testing of the ICHD diagnostic criteria. A case-control study. *Cephalalgia* 2015;35(7):553-62.
22. Zur D, Naftaliev E, Kesler A. Evidence of multidomain mild cognitive impairment in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2015;35(1):26-30.
23. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, Huna-Baron R. Reevaluation of presentation and course of idiopathic intracranial hypertension--a large cohort comprehensive study. *Acta Neurol Scand* 2013;127(6):406-12.
24. Bhandohal JS, Mirza T. BLIND OVERNIGHT: A case of fulminant idiopathic intracranial hypertension. *Am J Emerg Med* 2017;35(10):1581.e1-1581.e2.
25. Bruce BB, Preechawat P, Newman NJ, Lynn MJ, Biousse V. Racial differences in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2008;70(11):861-7.
26. Skau M, Milea D, Sander B, Wegener M, Jensen R. OCT for optic disc evaluation in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(5):723-30.
27. Skau M, Yri H, Sander B, Gerds TA, Milea D, Jensen R. Diagnostic value of optical coherence tomography for intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(2):567-74.
28. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Wall M. Baseline visual field findings in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial (IIHTT). *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2014;55(5):3200-3207.
29. Laemmer R, Heckmann JG, Mardin CY, Schwab S, Laemmer AB. Detection of nerve fiber atrophy in apparently effectively treated papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(12):1787-93.
30. Huang-Link YM, Al-Hawasi A, Oberwahrenbrock T, Jin YP. OCT measurements of optic nerve head changes in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;130:122-7.
31. Asensio-Sanchez VM, Trujillo-Guzman L. SD-OCT to distinguish papilledema from pseudopapilledema. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015;90(10):481-3.
32. Kaufhold F, Kadas EM, Schmidt C, Kunte H, Hoffmann J, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Harms L, Polthier K, Brandt AU, Paul F. Optic nerve head

quantification in idiopathic intracranial hypertension by spectral domain OCT. *PLoS One* 2012;7(5):e36965.

33. Albrecht P, Blasberg C, Ringelstein M, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Kadas EM, Lagreze W, Aktas O, Hartung HP, Paul F, Brandt AU, Methner A. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension. *Journal of Neurology* 2017;264(7):1370-1380.

34. Chowdhury HR, Rajak S, Heath D, Brittain P. Optical coherence tomography imaging of the optic nerve head pre optic and post optic nerve sheath fenestration. *BMJ Case Rep* 2015;2015.

35. Afonso CL, Raza AS, Kreuz AC, Hokazono K, Cunha LP, Oyamada MK, Monteiro ML. Relationship Between Pattern Electroretinogram, Frequency-Domain OCT, and Automated Perimetry in Chronic Papilledema From Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(6):3656-65.

36. del Saz-Saucedo P, Redondo-Gonzalez O, Mateu-Mateu A, Huertas-Arroyo R, Garcia-Ruiz R, Botia-Paniagua E. Sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Sci* 2016;361:122-7.

37. Lochner P, Brio F, Zedde ML, Sanguigni S, Coppo L, Nardone R, Naldi A, Sola D, Stolz E. Feasibility and usefulness of ultrasonography in idiopathic intracranial hypertension or secondary intracranial hypertension. *BMC Neurol* 2016;16:85.

38. Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V, Zackon D, Bussiere M. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Clin Radiol* 2012;67(7):656-63.

39. Saindane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Newman NJ, Biousse V. Association of MRI findings and visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(2):412-8.

40. Zur D, Anconina R, Kesler A, Lublinsky S, Toledano R, Shelef I. Quantitative imaging biomarkers for dural sinus patterns in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Behav* 2017;7(2):e00613.

41. Agarwal A, Vibha D, Prasad K, Bhatia R, Singh MB, Garg A, Saxena R. Predictors of poor visual outcome in patients with Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH): An ambispective cohort study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2017;159:13-18.

42. Samancı Y, Samancı B, Şahin E, Altiokka-Uzun G, Kkali Cİ, Tüzün E, Baykan B. Neuron-specific enolase levels as a marker for possible neuronal damage in idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurologica Belgica* 2017;117(3):707-711.
43. Wall M, Johnson CA, Cello KE, Zamba KD, McDermott MP, Keltner JL. Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(3):805-12.
44. Espino Barros Palau A, Morgan ML, Yalamanchili S, Lee AG. Fulminant idiopathic intracranial hypertension managed with oral acetazolamide. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2016;51(4):e121-e125.
45. Pineles SL, Volpe NJ. Long-term results of optic nerve sheath fenestration for idiopathic intracranial hypertension: Earlier intervention favours improved outcomes. *Neuro-Ophthalmology* 2013;37(1):12-19.
46. Elder BD, Sankey EW, Goodwin CR, Jusue-Torres I, Khattab MH, Rigamonti D. Outcomes and Experience with Lumbopleural Shunts in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *World Neurosurg* 2015;84(2):314-9.
47. Alkoshia HM, Zidan AS. Role of Lumbopleural Shunt in Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. *World Neurosurg* 2016;88:113-8.
48. Hussain MA, Strachan RD. Gravity-assisted valve (GAV) systems to prevent low-pressure headaches in patients with lumboperitoneal shunts. *British Journal of Neurosurgery* 2017;31(4):426-429.
49. Kumpe DA, Bennett JL, Seinfeld J, Pelak VS, Chawla A, Tierney M. Dural sinus stent placement for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg* 2012;116(3):538-48.
50. Kumpe DA, Seinfeld J, Huang X, Mei Q, Case DE, Roark CD, Subramanian PS, Lind KE, Pelak VS, Bennett JL. Dural sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: Factors associated with hemodynamic failure and management with extended stenting. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017;9(9):867-874.
51. Yri HM, Wegener M, Sander B, Jensen R. Idiopathic intracranial hypertension is not benign: a long-term outcome study. *J Neurol* 2012;259(5):886-94.
52. Shah VA, Kardon RH, Lee AG, Corbett JJ, Wall M. Long-term follow-up of idiopathic intracranial hypertension: the Iowa experience. *Neurology* 2008;70(8):634-40.

53. Baheti N, Nair M, Thomas S. Long-term visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2011;14(1):19-22.
54. Yri HM, Ronnback C, Wegener M, Hamann S, Jensen RH. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol* 2014;21(12):1458-64.