



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível Neurotoxicidade Farmacológica

Rafael José Staudt Geraldes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez
Co-orientador: Doutor Tiago Geraldes

Covilhã, Maio de 2014

Agradecimentos

À Faculdade de Ciência da Saúde da Universidade da Beira Interior, pela formação.

Ao Professor Doutor Francisco Alvarez, meu orientador, pelo apoio, instrução e transmissão de conhecimentos.

Ao Doutor Tiago Geraldês, meu irmão e co-orientador, pela conduta exemplar e apoio incondicional.

Aos meus pais, pela dedicação, exigência e apoio incondicional.

Aos meus amigos, pelo suporte, paciência e honestidade.

Prefácio

A presente dissertação desenvolve-se na área da Medicina, inserida na especialidade de Neurologia, focando uma temática que tem proporcionado controvérsia entre investigadores: a síndrome de encefalopatia posterior reversível e o seu agente etiológico primário - a neurotoxicidade farmacológica.

Esta síndrome descreve-se como uma entidade clinico-radiológica complexa, que pode acarretar sequelas neurológicas graves, coma ou mesmo morte. Por este motivo, torna-se fundamental expandir o conhecimento sobre as suas manifestações clinico-radiológicas e sobre a sua principal etiologia, o que permite actuar rapidamente de forma a evitar desfechos menos favoráveis.

Determinados pontos sobre a síndrome de encefalopatia posterior reversível não são consensuais e é neste aspecto que esta dissertação se torna particularmente interessante, procurando clarificar as diferentes perspectivas de investigação.

Resumo

Introdução: A síndrome de encefalopatia posterior reversível, anteriormente conhecida como leucoencefalopatia posterior reversível, é uma entidade clinico-radiológica do foro neurológico, descrita inicialmente em adultos e cada vez mais diagnosticada em crianças. Clinicamente manifesta-se através de cefaleias, alterações visuais, actividade convulsiva, náuseas, vómitos, comprometimento da consciência e alterações cognitivas. Radiologicamente, pesquisa-se através da tomografia computadorizada e, sobretudo, da ressonância magnética, considerada o exame *gold-standard*, que evidenciam edema cerebral de carácter vasogénico. Esta síndrome tem sido descrita maioritariamente em pacientes com eclâmpsia, sépsis, encefalopatia hipertensiva e pacientes que recebem terapia imunossupressora e/ou quimioterápica. A sintomatologia e as alterações radiológicas são normalmente reversíveis, quando corrigida atempadamente a causa subjacente, caso contrário podem resultar em sequelas permanentes, como, cegueira cortical; coma ou morte.

Objectivos: Foram propostos dois objectivos distintos. Caracterizar de forma geral a síndrome de encefalopatia posterior reversível e investigar qual os principais fármacos responsáveis por induzirem a síndrome.

Método: A pesquisa foi dividida em duas categorias relacionadas com os distintos objectivos. Foram pesquisadas publicações indexadas nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Wiley e B-On, na biblioteca electrónica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Utilizaram-se os seguintes termos no título: *posterior reversible encephalopathy* ou *leukoencephalopathy*, para a realização do primeiro objectivo e para o segundo acrescentou-se o nome do fármaco em estudo às palavras mencionadas. Foram seleccionados trinta e sete e cento e oito publicações para análise, para o primeiro e segundo objectivos, respectivamente.

Conclusão: Considera-se que a etiologia primária da encefalopatia posterior reversível seja a neurotoxicidade farmacológica. Dentro dos fármacos, os quimioterápicos e os imunomoduladores/imunossuppressores representam as classes farmacológicas mais associadas à síndrome. Através desta investigação, concluiu-se que os fármacos que apresentaram mais *case reports* foram, relativamente aos imunossuppressores, a ciclosporina (vinte casos), bevacizumab (dezassete casos) e o tacrolimus (quinze casos) e, relativamente à quimioterapia, a cisplatina (nove casos), a oxiplatina (nove casos) e a gemcitabina (nove casos).

Palavras-chave

Encefalopatia posterior reversível, imunossupressores, quimioterapia, neurotoxicidade.

Abstract

Introduction: Posterior reversible encephalopathy syndrome, previously known as posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, is a clinical-radiological entity, initially described in adults and increasingly diagnosed in children. Clinically it is presented with headaches, visual disturbances, seizure activity, nausea, vomiting, impaired consciousness and cognitive alterations. Neuroimaging findings, through computed tomography and especially magnetic resonance studies, which is the gold-standard diagnostic procedure, demonstrate vasogenic edema in various brain areas. This syndrome has been described mostly in patients with eclampsia, sepsis, hypertensive encephalopathy and patients receiving immunosuppressives and/or chemotherapy. The symptoms and radiographic alterations are usually reversible when the underlying cause is corrected promptly, otherwise they can result in permanent sequelae, such as, cortical blindness; coma or death.

Objectives: Two distinct objectives were proposed. First, briefly describe posterior reversible encephalopathy syndrome and, secondly, investigate what medications are most frequently associated with the syndrome.

Method: The research was divided into two categories associated to the distinct objectives. Indexed publications were searched in Pubmed, Elsevier, Wiley and B-On on the electronic library of the Faculty of Ciências da Saúde, University of Beira Interior. The following terms were searched in the title: posterior reversible encephalopathy or leukoencephalopathy. One hundred and forty six articles were examined.

Conclusion: It is considered that the primary cause of reversible encephalopathy is pharmacological-related neurotoxicity. Chemotherapy and immunotherapy drugs represent the classes primarily associated with the syndrome. After this research, it was discovered that the drugs mention in most case reports, were cyclosporin (twenty cases), bevacizumab (seventeen cases) and tacrolimus (fifteen cases), accounting for immunotherapy, and cisplatin (nine cases), oxiplatin (nine cases) and gemcitabine (nine cases), accounting for chemotherapy.

Keywords

Posterior reversible encephalopathy, immunosuppressants, chemotherapy, neurotoxicity.

Índice

Agradecimentos	ii
Prefácio	iii
Resumo	iv
Palavras-chave.....	v
Abstract	vi
Keywords	vii
Lista de figuras	x
Lista de tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos	xiv
Capítulo 1. Introdução	1
Secção 1.1 Perspectiva histórica e epidemiologia	1
1.1.1 Perspectiva histórica e objectivos	1
1.1.2 Epidemiologia.....	2
Secção 1.2 Etiologia e Fisiopatologia	3
1.2.1 Etiologia	3
1.2.2 Fisiopatologia	5
Secção 1.3 Enquadramento Clínico e Radiológico	7
1.3.1 Diagnóstico	7
1.3.2 Enquadramento Clínico	7
1.3.3 Enquadramento radiológico	9
1.3.4 Diagnóstico Diferencial	13
Secção 1.4 Prognóstico e Tratamento	14
1.4.1 Prognóstico.....	14
1.4.2 Acompanhamento e Tratamento	16
Capítulo 2. Metodologia	18
Secção 2.1 Selecção do Material	18
Secção 2.2 Tipos de estudo	19

Capítulo 3. Farmacologia e a PRES.....	20
Secção 3.1 Quimioterapia	21
3.1.1 Agentes citotóxicos.....	21
Secção 3.2 Imunossuppressores e Imunomoduladores	36
3.1 Anticorpos Monoclonais	36
3.2 Costicosteróides	39
3.3 Inibidores da calcineurina	40
3.4 Inibidores do TNF- α	43
3.5 Outros imunossuppressores	43
Capítulo 4. Conclusão	44
Secção 4.1 Conclusões do estudo	44
Secção 4.2 Críticas	46
Secção 4.3 Perspectivas Futuras.....	47
Bibliografia	48
Anexos.....	58

Lista de figuras

Fig. 2 RM-CE (sequência FLAIR) onde se observa edema vasogénico presente nos lobos occipitais (esquerda) e na região parietal (direita) bilateramente	10
Fig. 3 Apresentação dos quatro padrões principais da RM-CE na PRES.....	12
Fig. 4 Diagrama esquemático das diferentes fases de selecção dos artigos.....	18
Fig. 5 Lista de agentes tóxicos identificados como possíveis causas de PRES. Este registo é datado de 2011	58

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição topográfica dos aspectos clínicos dos principais estudos coorte da PRES	7
Tabela 2. Distribuição topográfica dos aspectos radiológicos dos principais estudos coorte da PRES	10
Tabela 3 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Cisplatina	22
Tabela 4 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Oxiplatina.....	23
Tabela 5 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Carboplatina	24
Tabela 6 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Ciclofosfamida.....	24
Tabela 7 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Citarabina	25
Tabela 8 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Gemcitabina.....	26
Tabela 9 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Metrotexato	27
Tabela 10 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vincristina	28
Tabela 11 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vinblastina.....	29

Tabela 12 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vinorelbina	29
Tabela 13 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Paclitaxel	30
Tabela 14 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Etoposido	30
Tabela 15 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bleomicina.....	31
Tabela 16 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Doxorubicina	31
Tabela 17 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sunitinib	32
Tabela 18 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Pazopanib.....	32
Tabela 19 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Axitinib	33
Tabela 20 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sorafenib.....	33
Tabela 21 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bortezomib	34
Tabela 22 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Asparaginase	35
Tabela 23 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bevacizumab	37

Tabela 24 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Infiximab	38
Tabela 25 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Rituximab	38
Tabela 26 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Dexametasona	39
Tabela 27 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Metilprednisolona	39
Tabela 28 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Ciclosporina	41
Tabela 29 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Tacrolimus	42
Tabela 30 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Etanercept	43
Tabela 31 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sirolimus	43

Lista de Acrónimos

5-FU	5-Fluorouracil
Ac	Anticorpo
AVC	Acidente vascular cerebral
BHE	Barreira Hematoencefálica
CADASIL	Arteriopatia cerebral autossómica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CPNPC	Cancro de pulmão de não-pequenas células
CPPC	Cancro de pulmão de pequenas células
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECD	Exames complementares de diagnóstico
EEG	Electroencefalograma
F	Feminino
Fig.	Figura
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GIST	Tumores do estroma gastrointestinais
HTA	Hipertensão arterial
Ig	Imunoglobulina
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	Lúpus eritmatoso sistémico
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
M	Masculino
MELAS	Síndrome de encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios <i>stroke-like</i>
Nº	Número
NA	Não aplicável
NE	Não especificado/encontrado
NR	Não relatado
PAM	Pressão arterial média
PDGF	Factor de crescimento derivado das plaquetas
PML	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
PRES	Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível
PRLS	Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível
RCC	Carcinoma de células renais

RM	Ressonância Magnética
RM-CE	Ressonância Magnética Crânio-Encefálica
TC	Tomografia Computadorizada
TC-CE	Tomografia Computadorizada Crânio-Encefálica
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TKI	Inibidor das tirocinases
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VEGF	Factor de crescimento vascular endotelial

Capítulo 1. Introdução

Secção 1.1 Perspectiva histórica e epidemiologia

1.1.1 Perspectiva histórica e objectivos

A Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (PRLS) foi inicialmente descrita em 22 de Fevereiro de 1996, por *Hinchey et al.* ⁽¹⁾. Esta síndrome rapidamente despertou o interesse de vários investigadores, nomeadamente *Casey et al.* que alargou o conhecimento sobre esta patologia e estabeleceu o termo Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES), designação aceite presentemente. ⁽²⁾

Actualmente a PRES é descrita como uma síndrome clinico-radiológica estabelecida, e como o próprio nome sugere, caracterizada por um amplo espectro clínico do foro neurológico e achados neurorradiológicos específicos. ^(3,4) Embora esteja próxima das duas décadas de reconhecimento, a PRES e sua investigação têm-se demonstrado verdadeiramente desafiantes tanto na vertente clínica como radiológica, de tal modo que, ainda hoje, esta patologia continua sendo subdiagnosticada ^(5,6), daí a importância da sua abordagem.

Pelo papel crescente que esta entidade clínica representa, torna-se imperativo consciencializar e actualizar a classe médica para o desenvolvimento e consequente manifestação desta síndrome. Esta dissertação tem como desígnios primários não só analisar e clarificar o que realmente constitui a PRES e como se manifesta, mas também, como ponto essencial, identificar e explicar quais os principais fármacos que podem originar o aparecimento desta patologia, à luz do conhecimento actual. Com esta exposição pretendo realizar uma revisão crítica dos estudos mais recentes publicados relativamente à temática da etiologia farmacológica da PRES.

1.1.2 Epidemiologia

Perspectiva-se que o quadro de PRES apresente uma distribuição mundial, sendo a sua incidência global desconhecida, uma vez que os únicos dados advêm de estudos retrospectivos. ⁽⁷⁾

Embora a PRES fosse inicialmente identificada em adultos, hoje sabe-se que a problemática é cada vez mais imergente na população pediátrica. ⁽⁸⁾ Este factor contribui para a heterogeneidade de idades em que a PRES é descrita, havendo relatos de lactentes até idosos de 90 anos, contudo o maior número de casos observa-se em pacientes com idades compreendidas entre os 39 e os 47 anos. ⁽⁷⁾ Há também uma predominância entre mulheres, provavelmente relacionada com as características etiológicas desta síndrome. ^(7,9,10)

Secção 1.2 Etiologia e Fisiopatologia

1.2.1 Etiologia

Foram identificados vários agentes etiológicos da PRES, cujo número tem vindo a aumentar com o aprofundar da investigação desta síndrome:

- Neurotoxicidade farmacológica

Presentemente, sabe-se que a exposição a fármacos constitui a etiologia mais comum da PRES. A fig. 5, em anexo, apresenta uma lista de fármacos e outros agentes relacionados com o desenvolvimento desta síndrome, que serão abordados de forma mais detalhada posteriormente. ^(7,11-13)

- Hipertensão arterial (HTA)

Segunda causa mais frequente associada a PRES. ⁽⁷⁾ Este factor predispõe ao desenvolvimento da síndrome, no entanto, carece a confirmação se actua de forma isolada ou como sinal acompanhante ou mesmo de forma sinérgica associada a outras patologias como, por exemplo, insuficiência renal aguda ou crónica. ^(7,14,15)

- Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia

Ambas as condições foram claramente associadas à PRES, e a sua evolução é normalmente favorável. A HTA é o factor predominante no momento do diagnóstico. O desenvolvimento da PRES registou-se em mulheres desde as 28 semanas de gestação até aos 13 dias pós-parto. ^(7,16,17)

- Infecção; sépsis e choque séptico

Embora não habitual, foram relatados casos de PRES relacionados com estados infecciosos, em que a situação mais frequente cursa com bacteriémia/septicemia devida a infecção por bactérias gram-positivas, geralmente com presença de HTA no momento do diagnóstico. ^(7,18)

- Doenças autoimunes

Registaram-se casos de lúpus eritematoso sistémico (LES), esclerose sistémica, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, microangiopatia trombótica, poliangiite microscópica, arterite de Takayasu, encefalopatia de Hashimoto e doença de Crohn; todos relacionados com desenvolvimento de PRES. ⁽⁷⁾

- Outras Patologias

Existe uma extensa variedade de doenças ligadas ao desenrolar da PRES. Estas incluem anemia falciforme, síndrome Guillian-Barré, hipomagnesemia, hipercalcemia, síndrome de lise tumoral, porfirias, feocromocitoma e doença de Cushing. ⁽⁷⁾

1.2.2 Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico exacto da PRES ainda não se encontra totalmente esclarecido, contudo foram apresentadas múltiplas hipóteses para a sua explicação, das quais se destacam duas, embora sejam contraditórias. ^(4,6) Estas apesar de sustentarem mecanismos opostos, convergem na apresentação patológica final, ou seja, em edema vasogénico, ambas subjacentes à disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). ⁽⁷⁾

A teoria mais amplamente aceite, propõe que o rápido desenvolvimento de HTA resulta em disfunção da auto-regulação cerebral. ^(4,19,20) O fluxo sanguíneo cerebral é intrinsecamente controlado por diversos mecanismos auto-regulatórios como vasoconstrição e vasodilatação. Estes mecanismos possibilitam uma manutenção da perfusão sanguínea e simultaneamente impedem a hipertensão intracraniana excessiva. ^(4,20) A disfunção da auto-regulação ocorre quando a pressão arterial média (PAM); calculada através da seguinte expressão: $PAM = \text{pressão diastólica} + 1/3 (\text{pressão sistólica} - \text{pressão diastólica})$; apresenta valores acima de 150 - 170 mmHg; na HTA crónica estes valores são ainda mais elevados. ^(4,7,20) Esta hipertensão descontrolada resulta em hiperperfusão e lesão dos vasos cerebrais, que origina derrame de proteínas e fluídos para o espaço intersticial, evidenciando disfunção da BHE, o que provoca seguidamente edema vasogénico. ^(1-4,7,14,20-22) Julga-se que a relativa escassez de inervação simpática na circulação sanguínea da região cerebral posterior é responsável pela maior susceptibilidade dessas zonas à hiperperfusão e consequente edema vasogénico, conforme será examinado posteriormente. ^(3,22,23) No entanto, esta teoria falha em explicar os casos em que a PAM não excede os limites superiores para disfunção da auto-regulação ^(4,16), ou mesmo porque existem relatos de PRES em que se regista ausência de HTA ^(4,16,19).

A hipótese alternativa postula que a PRES advém directamente da citotoxicidade e consecutiva lesão endotelial. ^(3,4,7,20) Pensa-se que este seja o mecanismo responsável pelos relatos de PRES na ausência de hipertensão. Estes casos, associam-se a vários agentes etiológicos acima referidos, como, por exemplo, reacções iatrogénicas, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, sépsis e doenças autoimunes. ^(4,20) As agressões directas às células endoteliais induzem a vasoconstrição cerebral e consequente hipoperfusão que se julga ser responsável isquemia cerebral, normalmente transitória ⁽²²⁾, e pela disfunção da BHE, o que resulta em edema vasogénico ^(3,4,7,20).

Estas teorias opostas, ainda em investigação, assentam ambas em premissas válidas, e podem eventualmente ocorrer alternada ou simultaneamente, até mesmo de forma sinérgica, em casos individuais (Fig. 1). ^(6,7,13)

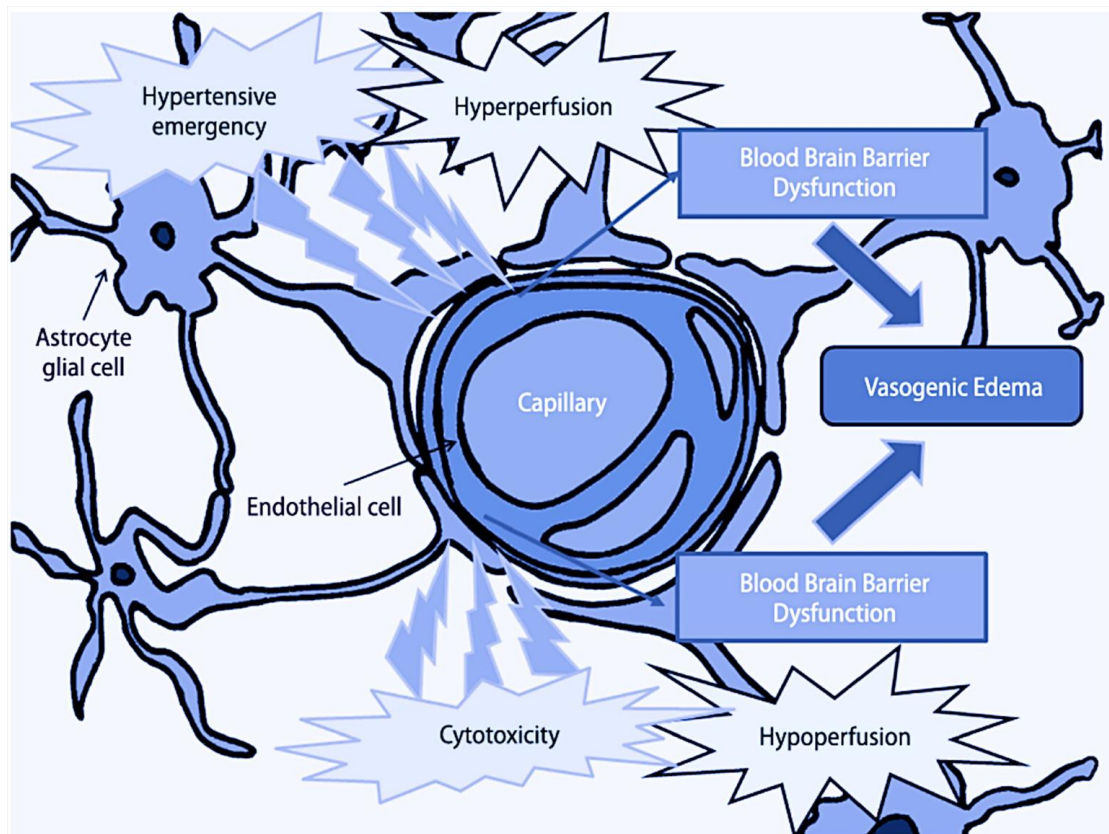


Fig. 1 Esta figura esquematiza as duas principais hipóteses da fisiopatologia da Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES). No primeiro caso, observa-se alteração prejudicial da autorregulação cerebral responsável pela hiperperfusão cerebral e disfunção da barreira hematoencefálica (BHE). O segundo caso está relacionado com a citotoxicidade que provoca lesão endotelial, disfunção da BHE e hipoperfusão cerebral. Ambas são responsáveis por anomalias na perfusão sanguínea cerebral e conseqüente edema vasogênico.

Secção 1.3 Enquadramento Clínico e Radiológico

1.3.1 Diagnóstico

Tal como referido, a PRES é uma entidade clinico-radiológica, cuja intensidade e gravidade variáveis das manifestações clínicas e achados radiológicos contribuem para a singularidade dos casos relatados. Estes factores evidenciam o extenso valor da familiaridade completa com os critérios tanto clínicos como radiológicos, pois é a combinação de ambos, especialmente os dados de neuroimagem, que permite estabelecer o diagnóstico definitivo. ^(4,7) Isto é dificultado pela inexistência de *guidelines* para a validação do diagnóstico de PRES. ⁽⁷⁾

1.3.2 Enquadramento Clínico

1.3.2.1 Apresentação sintomática

A PRES manifesta-se tipicamente de forma aguda ou subaguda através de diversos sintomas do plano neurológico. ^(2,5) Esses sintomas consistem em comprometimento da consciência, alterações cognitivas, actividade convulsiva, cefaleias, défices visuais, náuseas e vómitos (Tabela 1). ^(1,14,24) Esta síndrome pode ainda apresentar-se, embora mais raramente, através de afasia, ataxia e parestesias faciais. ^(6,14)

Tabela 1. Distribuição topográfica dos aspectos clínicos dos principais estudos coorte da PRES

Manifestações Clínicas	Hinchey 1996 (1) n=15	Casey 2000 (2) n=16	Bartynski 2007 (25) n=136	Mckinney 2007 (16) n=76	Lee 2008 (14) n=36	Burnett 2010 (24) n=79
Alteração da consciência	10 (67%)	NR	39 (26%)	10 (13%)	34 (94%)	76 (90%)
Actividade convulsiva	11 (73%)	NR	97 (71%)	58 (76%)	33 (92%)	56 (70%)
Cefaleias	8 (53%)	NR	39 (26%)	3 (4%)	19 (53%)	26 (31%)
Défices visuais	10 (67%)	NR	39 (26%)	3 (4%)	13 (36%)	24 (29%)
Náuseas/Vómitos	8 (53%)	NR	39 (26%)	NR	NR	NR

Legenda: NR - Não Relatado

Todos estes sintomas podem apresentar diferentes graus de gravidade. ⁽⁴⁾ Relativamente ao comprometimento da consciência, esta varia desde confusão, sonolência e letargia até a encefalopatia e coma. ⁽⁷⁾ No caso da actividade convulsiva foram apresentados padrões distintos: crises epiléticas generalizadas do tipo tónico-clónicas e mesmo estado de mal epilético são comuns ^(4,26), mas já foram igualmente registados casos de estado de mal epilético não-convulsivo e crises epiléticas parciais; as últimas, regra geral, disseminam-se difusamente para todo o córtex, ou seja, distinguem-se em crises parciais com generalização secundária ^(4,7,14). Analisando a gravidade das anomalias visuais, esta apresenta um largo

espectro desde diminuição da acuidade visual, como visão turva, escotomas, hemianopsias até mesmo cegueira cortical. ^(6,7,23)

1.3.2.2 Hipertensão arterial, o sinal mais frequente

É praticamente consensual que a HTA está presente na maioria dos casos descritos de PRES. Esta condição foi associada a esta síndrome desde o primeiro estudo coorte realizado, em que 12 de um total de 15 pacientes apresentaram sinais de hipertensão aguda. ⁽¹⁾ No entanto, nem sempre é identificada a presença de HTA no desenvolvimento da síndrome. ^(20,21)

O destaque da HTA prende-se com o facto de que esta é considerada tanto como uma possível entidade etiológica isolada de PRES, como pode estar associada ao mecanismo de acção de outras etiologias, nomeadamente causas iatrogénicas, ou até mesmo como elemento chave da fisiopatologia base desta síndrome. ^(1,2,7,27) Actualmente, ainda todos estes factores requerem investigação, mas a confirmação que a HTA exerce um papel preponderante na PRES está implícita no emprego de agentes anti-hipertensores e sua eficácia no tratamento desta síndrome. ⁽⁷⁾

1.3.3 Enquadramento radiológico

Tal como observamos na prática clínica, quase a totalidade de doenças do foro neurológico ou patologias com manifestações desse âmbito, obrigam a uma pesquisa alargada através dos vários exames complementares de diagnóstico (ECD). O caso da PRES não é excepção, visto que os próprios sintomas que apresenta são inespecíficos e podem estar associados a outras patologias. Uma vez que a PRES é uma entidade clínico-radiológica, é indispensável correlacionar os dados da anamnese e exame físico a um estudo detalhado e minucioso de neuroimagem.

A imagiologia da PRES pode ser pesquisada através de dois ECDs: a Tomografia Computadorizada Crânio-Encefálica (TC-CE) e a Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE). A última é considerada o elemento chave e exame *gold-standard* para o diagnóstico definitivo desta síndrome. ^(7,8,22,25)

A evolução e desenvolvimento das várias técnicas da RM permitiram melhor reconhecimento e investigação da PRES ⁽⁷⁾, que justifica o valor inestimável deste ECD no seu diagnóstico definitivo. Particularmente nesta síndrome, a modalidade ideal para o diagnóstico é a RM ponderada em T2 através da técnica *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) ^(2,6,7,28). Esta técnica demonstrou ser superior às técnicas T2 convencionais, uma vez que anula o sinal do líquido cefalorraquidiano (LCR) e permite melhor observação das lesões edematosas do parênquima cerebral, especialmente nas regiões corticais e subcorticais. ^(2,9) O uso da FLAIR possibilitou deste modo a identificação da PRES em estágios mais precoces de desenvolvimento e proporcionou um aperfeiçoamento tanto na detecção de lesões, como na análise das possíveis causas fisiopatológicas. ^(2,7,29)

Muito se tem debatido acerca das distintas formas de apresentação radiológica da PRES na RM. Inicialmente, acreditava-se que a PRES apresentava um único padrão típico, que consiste em edema bilateral e simétrico localizado na substância branca cerebral, predominantemente na região posterior do lobo parietal e no lobo occipital (Fig. 2). ^(1,2,7,22,25)

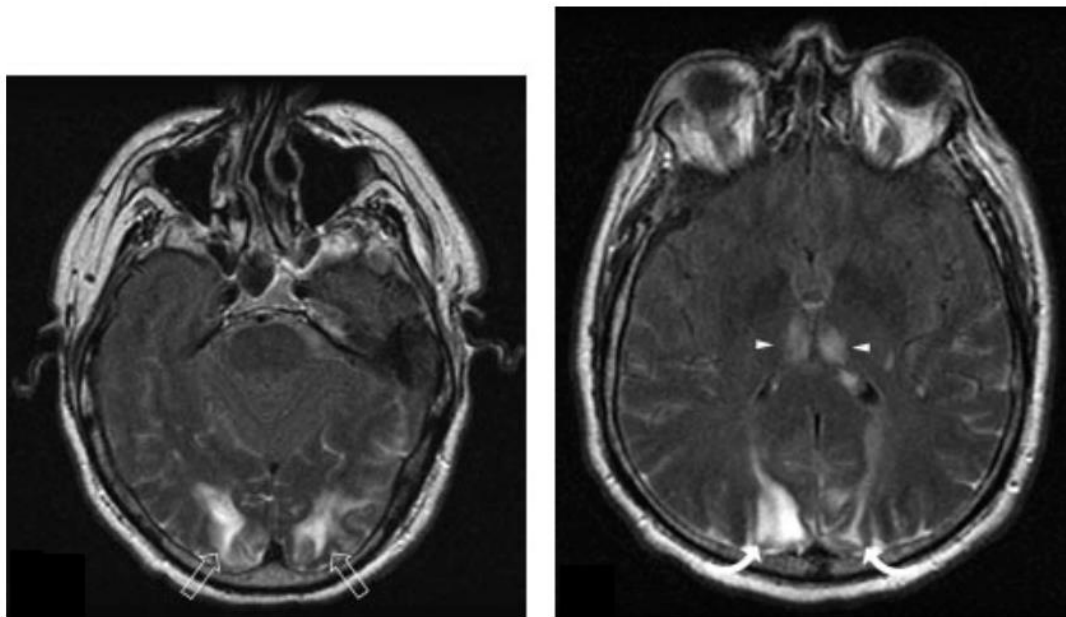


Fig. 2 RM-CE (sequência FLAIR) onde se observa edema vasogênico presente nos lobos occipitais (esquerda) e na região parietal (direita) bilateralmente. Esta distribuição representa o padrão parietal-occipital dominante, inicialmente considerado o padrão típico da PRES.

Presentemente, foram observados diversos padrões que contestam o próprio nome desta patologia, pois as lesões não se limitam às regiões cerebrais posteriores (Tabela 2).⁽⁷⁾

Tabela 2. Distribuição topográfica dos aspectos radiológicos dos principais estudos coorte da PRES

Manifestações radiológicas	Hinchey 1996 ⁽¹⁾ n=15	Casey 2000 ⁽²⁾ n=16	Bartynski 2007 ⁽²⁵⁾ n=136	Mckinney 2007 ⁽¹⁶⁾ n=76	Lee 2008 ⁽¹⁴⁾ n=36	Burnett 2010 ⁽²⁴⁾ n=79
Bilateral	15 (100%)	11 (69%)	> 98 (> 72%)	NR	36 (100%)	NR
Assimétrico	10 (67%)	NR	21 (15%)	2 (3%)	NR	NR
Confluente	NR	2 (13%)	31 (23%)	44 (58%)	2 (13%)	12 (16%)
Substância cinzenta	4 (27%)	NR	NR	22 (29%)	16 (44%)	NR
Posterior > anterior	14 (93%)	15 (94%)	30 (22%)	NR	NR	NR
Occipital	14 (93%)	NR	134 (99%)	75 (99%)	NR	NR
Parietal	13 (87%)	8 (50%)	134 (99%)	75 (99%)	NR	50 (67%)
Frontal	7 (47%)	14 (88%)	93 (68%)	60 (89%)	22 (61%)	61 (81%)
Temporal	9 (60%)	16 (100%)	55 (40%)	52 (68%)	NR	62 (83%)
Tronco encefálico	2 (13%)	NR	17 (13%)	14 (18%)	21 (58%)	NR
Cerebelo	1 (7%)	NR	41 (30%)	26 (34%)	21 (58%)	NR
Gânglios basais	1 (7%)	3 (19%)	19 (14%)	9 (12%)	NR	NR

Legenda: NR - Não Relatado

No maior estudo realizado em relação à topografia cerebral das lesões da PRES, onde se observaram-se 136 pacientes, foram identificados quatro padrões principais de PRES: ^(7,25)

a) Padrão de distribuição holo-hemisférica (Fig. 3.a)

Identificado em 31 pacientes, ou seja, 22.8% dos casos. Observa-se uma faixa confluyente de edema vasogénico. Esta estende-se através dos lobos frontal, parietal e occipital. Envolvimento do lobo temporal é incomum. Neste padrão evidencia-se a divisão entre as regiões irrigadas pelas artérias anteriores e posteriores, por um lado, e pela artéria média cerebral, por outro.

b) Padrão do sulco frontal superior (Fig. 3.b)

Identificado em 37 pacientes, ou seja, 27.2% dos casos. Neste caso, o edema distribui-se desigualmente nos lobos frontais ao longo do sulco frontal superior. O envolvimento das regiões parietal e occipital é variável.

c) Padrão parietal-occipital dominante (Fig. 3.c)

Identificado em 30 pacientes, ou seja, 22.1% dos casos. Este padrão, considerado anteriormente como típico da PRES, estão presentes lesões bilaterais e simétricas, predominantemente nos lobos parietal e occipital. O edema varia em gravidade de leve a extensa.

d) Expressão parcial e/ou assimétrica dos padrões primários (Fig. 3.d)

Identificado em 38 pacientes, ou seja, 27.9% dos casos. Nestes casos existe expressão incompleta dos três últimos padrões. A forma parcial é definida como ausência de edema dos lobos parietais ou occipitais. Os lobos frontais estão frequentemente envolvidos. A forma assimétrica é caracterizada pela ausência de edema unilateral num dos lobos parietais ou occipitais. Finalmente, na forma parcial e assimétrica, há ausência de edema parietal ou occipital aliada a anormalidades assimétricas entre os lobos afectados.

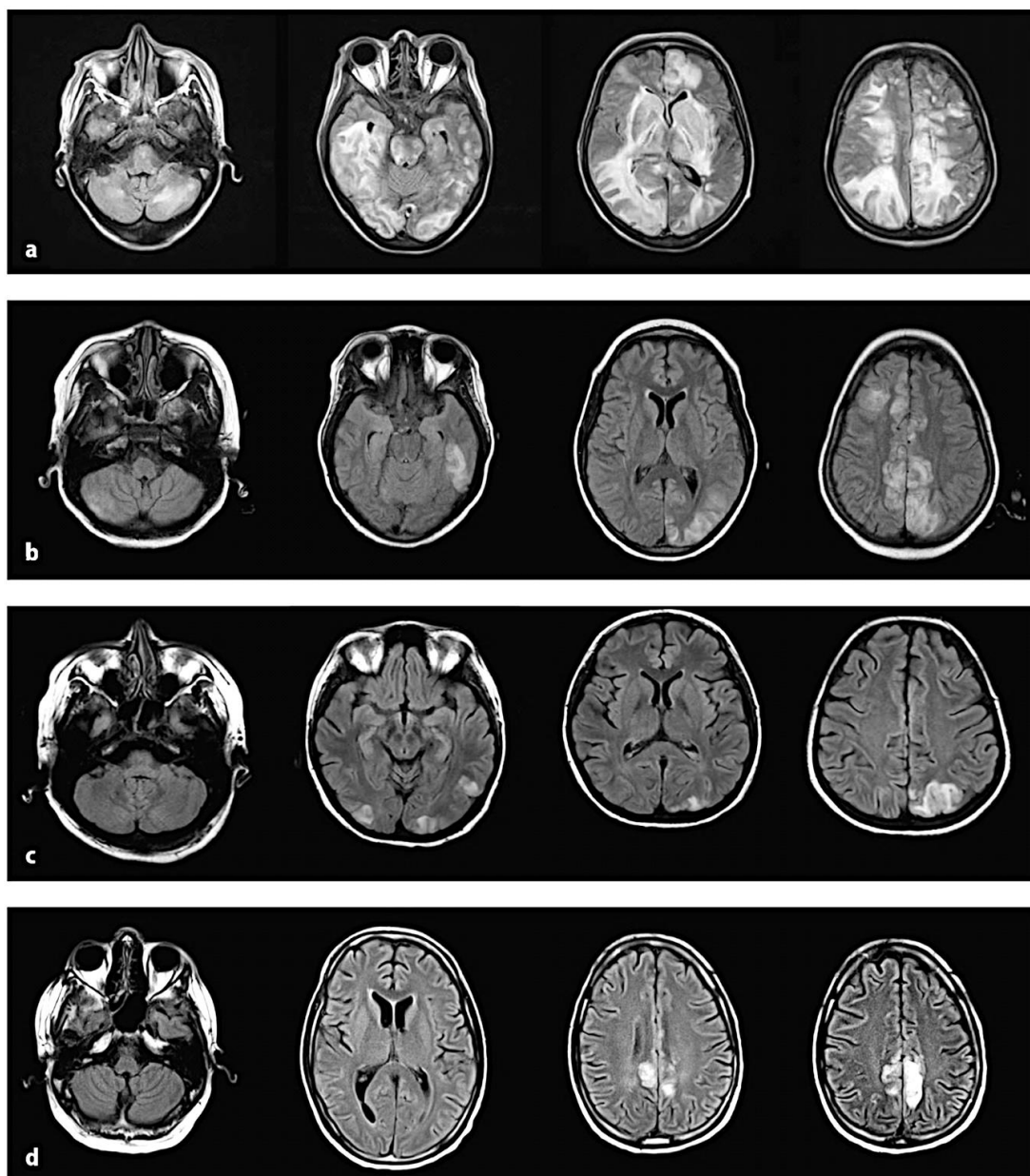


Fig. 3 Apresentação dos quatro padrões principais da RM-CE na PRES

Fig. 3a Padrão de distribuição holo-hemisférica. Sequência FLAIR que evidencia a presença de edema vasogênico bilateral distribuído linearmente através da substância branca do cerebelo, tronco encefálico e dos lobos occipitais, parietais, frontais e temporais.

Fig. 3b Padrão do sulco frontal superior. Sequência FLAIR que evidencia a presença de edema vasogênico bilateral distribuído de forma não-confluyente envolvendo a área do sulco frontal e, em menor grau, a substância branca dos lobos parietais, occipitais e temporais.

Fig. 3c Padrão parietal-occipital dominante. Sequência FLAIR que evidencia a presença de edema vasogênico bilateral envolvendo as regiões consideradas “clássicas”, ou seja, a substância branca dos lobos occipitais e parietais.

Fig. 3d Expressão parcial dos padrões primários. Sequência FLAIR que evidencia a presença de edema vasogênico bilateral presente na substância branca dos lobos parietais e frontais, mas não nos lobos occipitais. Este padrão pode também ser assimétrico.

1.3.4 Diagnóstico Diferencial

A sintomatologia inespecífica e a pluralidade de apresentações radiológicas dificultam o diagnóstico definitivo de PRES. Muitas condições clínicas assemelham-se à PRES, incluindo período ictal ou pós-ictal (com ou sem estado de mal epiléptico associado), leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), leucoaraiose grave, arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), encefalite infecciosa, encefalomielite disseminada aguda, síndrome de encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios *stroke-like* (MELAS), vasculites, doença de Creutzfeld-Jakob, trombose venosa cerebral e acidente vascular cerebral (AVC). ^(4,7)

Secção 1.4 Prognóstico e Tratamento

1.4.1 Prognóstico

Embora seja geralmente reversível, a PRES pode apresentar consequências nefastas, caso não seja reconhecida e tratada precocemente. ^(4,7) Desta forma, o prognóstico é comumente favorável se as lesões forem identificadas e corrigidas atempadamente, caso contrário podem instalar-se danos neurológicos permanentes, como, por exemplo, cegueira cortical; coma ou mesmo morte. ^(8,24,26,30) A RM pode auxiliar no prognóstico desta síndrome, uma vez que demonstrou ser capaz de antever lesões irreversíveis que podem levar a défices neurológicas. ⁽¹⁰⁾

A irreversibilidade relatada em casos particulares com estabelecimento de sequelas graves e por vezes morte, contesta a própria designação da patologia dita reversível e benigna. ⁽³¹⁾

1.4.1.1 Complicações

Tal como debatido, a fisiopatologia da PRES permanece incerta, o que gera alguma controvérsia. ^(6,20,30) Este factor impede que se consiga comprovar assertivamente quais os principais mecanismos que conduzem a um desfecho menos favorável desta síndrome. No entanto, foram identificados essencialmente três principais mecanismos responsáveis pelas complicações da PRES: isquemia prolongada, hemorragia e herniação cerebrais. ⁽⁷⁾

Como abordado, calcula-se a isquemia cerebral deriva da vasoconstrição e consequente hipoperfusão cerebral. ⁽²⁰⁾ A isquemia prolongada provavelmente resulta da exposição contínua ao agente etiológico e parece ser responsável pela conversão de edema vasogénico para citotóxico. ^(7,32) O último é definido como um processo celular pré-mórbido que induz inflamação em todos os elementos celulares cerebrais (neurónios, células gliais, astrócitos e células endoteliais). ⁽³³⁾ Este estado inflamatório afecta ambas as células da substância branca e da substância cinzenta, e costuma ser mais severa nos astrócitos do que em relação aos neurónios. ⁽³³⁾ Vários mecanismos actuam neste processo, sendo que todos os esforços nesta etapa se concentram na identificação e resolução do agente causal ⁽⁷⁾, caso contrário o desenvolvimento sem tratamento eficaz resulta ultimamente em áreas cerebrais de apoptose e necrose, como é característico da isquemia. ⁽³⁴⁾ A isquemia é, desta forma, responsável pelo agravamento da PRES e pelo desfecho menos favorável da mesma.

No que respeita à hemorragia cerebral, esta pode ser desencadeada por tentativa autónoma de reperfusão dos vasos lesados devido à disfunção da BHE e consequente edema cerebral, como descrito anteriormente no enquadramento fisiopatológico. ⁽⁷⁾ Apesar de ser uma complicação rara da PRES, identificaram-se diferentes casos de hemorragia associada a esta síndrome, cuja distribuição discrimina-se: hematoma parenquimal, hemorragia subaracnoideia e hemorragia intraparenquimal focal. ^(16,35)

Relativamente à herniação, embora seja uma complicação rara, um edema bastante extenso, particularmente quando localizado na região cerebral posterior, especificamente no cerebelo e tronco encefálico, pode resultar numa hérnia transtentorial. ⁽⁷⁾ Nestes casos, a progressão rápida para coma e possivelmente morte, deve-nos alertar para uma possível hérnia cerebral.

⁽³⁶⁾

1.4.2 Acompanhamento e Tratamento

O tratamento da PRES deve ser imediatamente arquitetado após o seu diagnóstico, porque quanto mais célere for instituído melhor será o *outcome* do paciente. ⁽⁷⁾ A identificação precoce do agente etiológico é extremamente importante, pois a correcção imediata da causa é fundamental para diminuir o risco de isquemia ou hemorragia e, portanto, para evitar a invalidez permanente ou mesmo morte. ^(7,24,28,30) A vigilância constante do doente é igualmente determinante para o tratamento, uma vez que dependendo de quais as manifestações clínicas apresentadas, a abordagem multidisciplinar com acompanhamento de várias especialidades da medicina pode ser fulcral para a resolução completa do caso. ⁽⁶⁾

Diversos pacientes manifestam estados convulsivos no desenvolvimento de PRES. ^(4-7,14,19) Nestes casos, o acompanhamento da Neurologia pode ser essencial para o controlo do estado convulsivo e escolha da medicação antiepiléptica apropriada para cada paciente. ^(3,6,14,19,27) Como referido anteriormente, alguns estados graves podem estar ausentes de manifestações clínicas notórias, como se observa no estado de mal epilético não-convulsivo. Esta condição muitas vezes exige a monitorização com um electroencefalograma (EEG). ^(1,6,7,37)

A avaliação contínua do estado consciência e/ou da actividade convulsiva é extremamente relevante nos casos em que estejam presentes alterações, visto que poderá ser necessária suporte ventilatório invasivo, e muitos doentes requerem internamento na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). ^(3,7)

No caso de existirem manifestações oftalmológicas, pode ser imprescindível o seguimento desta área, visto que em certos casos identificaram-se, através da fundoscopia, comorbilidades como descolamento da retina, que necessitam de tratamento especializado. ⁽⁶⁾

Grávidas com quadro de PRES relacionada com eclâmpsia/pré-eclâmpsia, devem ser seguidas por um especialista de obstetrícia, visto que em alguns casos poderá ser emergente induzir o parto de forma prematura, normalmente através de cesariana. ^(4,6,26,37)

Tal como debatido, a crise hipertensiva encontra-se presente na maioria dos eventos de PRES, seja como causa isolada ou como sinal de outro agente etiológico, o que torna premente a sua pesquisa durante o exame físico. ^(1,2,4,7,27) O controlo da HTA com a eleição do(s) fármaco(s) anti-hipertensor(es), deve ser cuidadosamente ajustado, respeitando os antecedentes pessoais e comorbilidades de cada paciente. ^(6,7,26,37) Maioria dos casos é necessária a infusão intravenosa do fármaco. ⁽⁷⁾

Equacionando as várias etiologias, abordadas anteriormente, o tratamento específico caracteriza-se pela correcção do agente causal subjacente. ^(4,7,17) No que respeita ao tratamento da iatrogenia farmacológica, a exposição a qualquer medicamento que se suspeite ser responsável pelo desenvolvimento de PRES deverá ser rapidamente retirado e, deste modo, reverter o quadro de PRES de forma a evitar as complicações descritas. Esta prática é consensual a todos os artigos científicos e a explanação da lista de fármacos associado a PRES estará em enfoque posteriormente.

Capítulo 2. Metodologia

Para uma revisão sistemática do tema, a estratégia de procura de artigos científicos envolveu a pesquisa nas seguintes bases de dados eletrónicas: Pubmed, Elsevier, Wiley e B-On, na biblioteca electrónica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Esta pesquisa teve início em Outubro de 2013 e finalizou-se em Março de 2014.

Secção 2.1 Selecção do Material

A pesquisa dividiu-se essencialmente em dois objectivos. Primeiramente, para a abordagem geral do tema, utilizaram-se os seguintes termos presentes no título: *posterior reversible leukoencephalopathy* ou *posterior reversible encephalopathy*. Secundariamente, para a revisão específica dos fármacos, utilizaram-se os mesmos termos anteriormente referidos, seguidos do nome de cada fármaco identificado como possível agente etiológico da PRES.

Relativamente ao idioma, a escolha incidiu sobre artigos publicados em Inglês, Português, Espanhol e Francês, com clara predominância da primeira.

Foram identificadas 176 publicações, que foram avaliadas em fases distintas (Fig. 4).



Fig. 4 Diagrama esquemático das diferentes fases de selecção dos artigos

Secção 2.2 Tipos de estudo

Inicialmente, para o primeiro objectivo, os resultados obtidos através da pesquisa nas diferentes bases de dados electrónicas foram combinados e excluídos os títulos que se encontravam repetidos. Numa segunda fase, foram excluídos artigos que não apresentavam interesse para o estudo em questão. No final deste processo, permaneceram 37 artigos, dos quais a maioria se enquadram nos tipos *case review* e *literature review* e os restantes englobam *case reports*.

Seguidamente, para a realização do segundo objectivo, foram recolhidos os artigos do tipo *case report* referentes a casos de PRES induzidos por determinado fármaco. Neste caso, foram descartados os artigos que não continham qualquer informação relevante para o estudo relativo à etiologia farmacológica. Após o processamento, foram identificados e analisados individualmente 108 artigos.

Capítulo 3. Farmacologia e a PRES

Desde muito cedo, a Farmacologia assumiu um papel central como ramo da Medicina. A sua História evolutiva aliada ao progresso científico e tecnológico permitiram o aparecimento e propagação de diversos fármacos. O estabelecimento destes na prática clínica e o desenrolar da polimedicação traduziram-se, inevitavelmente, no aumento da incidência das reacções adversas medicamentosas e efeitos iatrogénicos. Este capítulo da dissertação insere-se neste contexto, expondo as diferentes medicações identificadas como possíveis agentes etiológicos de PRES.

Inicialmente especulava-se que apenas os imunossuppressores e a quimioterapia desencadeavam a síndrome. Actualmente, a extensa lista de fármacos e/ou agentes neurotóxicos capazes de desencadear PRES encontra-se em persistente crescimento, o que evidencia que distintas classes e princípios activos medicamentosos possam originar PRES (Fig. 5 - anexo). ⁽⁷⁾

Nesta dissertação, serão discriminados individualmente os fármacos que mais frequentemente se encontram envolvidos na etiologia desta síndrome: imunossuppressores, imonumoduladores e quimioterápicos.

Secção 3.1 Quimioterapia

Antes de examinar pormenorizadamente os quimioterápicos, devemos ter em consideração que a grande maioria dos casos que necessitam de quimioterapia requerem a instituição de vários fármacos em associação.

3.1.1 Agentes citotóxicos

Fármacos citotóxicos ou citostáticos, também conhecidos como antineoplásicos, são um grupo bastante heterogéneo de fármacos, utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes das mesmas. Estes fármacos actuam de forma a lesar uma proporção constante da população celular cancerígena.

3.1.1.1 Agentes alquilantes

São a classe mais utilizada para tratamento de doenças neoplásicas e o seu mecanismo de acção consiste na indução de alterações do ácido desoxirribonucleico (DNA) que interferem com a replicação celular cancerígena.

- Cisplatina ⁽³⁸⁻⁴⁶⁾

É um composto de platina que revolucionou o tratamento de vários tumores de órgãos sólidos e desde a sua introdução em 1970 tornou-se a base de muitos regimes quimioterapêuticos.

Tabela 3 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Cisplatina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Dersch et al. ⁽³⁸⁾	2012 (1)	Adenocarcinoma pulmonar	41 anos, F	7	4 semanas	Parcial - lesões observáveis na RM	Gemcitabina Bevacizumab
Díaz Díaz et al. ⁽³⁹⁾	2012 (1)	Meduloblastoma	9 anos, F	1	2 semanas	Completa	Lomustina Vincristina
Ito et al. ⁽⁴⁰⁾	1998 (1)	Osteossarcoma	70 anos, M	1	26 dias	Completa	NA
Kwon et al. ⁽⁴¹⁾	2009 (1)	Cancro da vesícula biliar	58 anos, F	3	2 semanas	Completa	Gemcitabina
Maeda et al. ⁽⁴²⁾	2010 (1)	Cancro da bexiga	50 anos, M	2	5 semanas	Parcial - permanência de ligeiros sintomas neurológicos não especificados	Gemcitabina
Onujiogu et al. ⁽⁴³⁾	2008 (1)	Cancro das trompas de falópio	64 anos, F	1	5-6 dias	Completa	Paclitaxel
Paul et al. ⁽⁴⁴⁾	2006 (1)	Cancro gástrico	37 anos, NE	NE	NE	Completa	5-FU
Sueblin von g et al. ⁽⁴⁵⁾	2001 (1)	Fibroma do ovário	31 anos, F	2	3 dias	Completa	Bleomicina Vinblastina
Zahir et al. ⁽⁴⁶⁾	2012 (1)	Tumor de células germinativas não seminomatoso	23 anos, M	1	2 dias	Completa	Etoposido

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RM - Ressonância Magnética; 5-FU - 5-fluorouracil

- Oxaliplatina ⁽⁴⁷⁻⁵⁵⁾

É um composto de platina de terceira geração, que é conhecido por causar neuropatias sensoriais; presume-se que a neuropatia é secundária ao seu efeito no gânglio da raiz dorsal.

Tabela 4 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Oxiplatina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Chang et al. ⁽⁴⁷⁾	2012 (1)	Colangiocarcinoma intra-hepático	45 anos, F	13	7-9 dias	Completa	Bevacizumab Gemcitabina
Femia et al. ⁽⁴⁸⁾	2012 (1)	Carcinoma do cólon	56 anos, M	1	2-5 dias	Irreversível - morte	Capecitabina
Morís et al. ⁽⁴⁹⁾	2007 (1)	Cancro do urotélio da bexiga	62 anos, M	6	6 semanas	Irreversível - morte	Gemcitabina
Nagata et al. ⁽⁵⁰⁾	2009 (1)	Cancro do cólon sigmóide	35 anos, F	1	6-11 dias	Completa	5-FU
Paul et al. ⁽⁵¹⁾	2013 (1)	Cancro do cólon sigmóide	55 anos, M	3	3 dias	Completa	5-FU Leucovorina
Pinedo et al. ⁽⁵²⁾	2007 (1)	Adenocarcinoma do recto	63 anos, F	1	8 dias	Completa	Capecitabina Bevacizumab
Sharief et al. ⁽⁵³⁾	2009 (1)	Carcinoma colorretal	59 anos, M	1	12 dias	Parcial - ligeira hemorragia subaracnóideia em fase resolutive	Leucovorina 5-FU
Skelton et al. ⁽⁵⁴⁾	2007 (1)	Adenocarcinoma do recto	19 anos, F	4	10 dias	Completa	5-FU
Truman et al. ⁽⁵⁵⁾	2013 (1)	Carcinoma cecal	73 anos, F	3	4-8 dias	Completa	5-FU

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; 5-FU - 5-fluorouracil

- Carboplatina ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

É igualmente um composto de platina, introduzida no final da década de 1980, que ganhou popularidade na prática clínica devido aos poucos efeitos secundários apresentados em relação à cisplatina.

Tabela 5 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Carboplatina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Imai et al. ⁽⁵⁶⁾	2012 (1)	CPNPC	62 anos, M	3	22 dias	Parcial - paralisia facial	Paclitaxel
Ryan et al. ⁽⁵⁷⁾	2012 (1)	CPPC	69 anos, F	1	14 dias	Completa	Etoposido
Vieillot et al. ⁽⁵⁸⁾	2007 (1)	Adenocarcinoma pulmonar	53 anos, F	1	7 dias	Completa	Gemcitabina

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; CPNPC - Cancro de Pulmão de Não-Pequenas Células; CPPC - Cancro de Pulmão de Pequenas Células

- Ciclofosfamida ^(59,60)

É um dos quimioterápicos mais amplamente utilizados a nível mundial, vulgarmente utilizada no tratamento da leucemia linfocítica crónica, linfomas e tumores sólidos.

Tabela 6 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Ciclofosfamida

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à quimioterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Abenza-Abildua et al. ⁽⁵⁹⁾	2009 (1)	Glomerulonefrite devida a síndrome de Goodpasture	27 anos, M	1 mês	Completa	Prednisona
Yasaki et al. ⁽⁶⁰⁾	2012 (1)	Cancro da mama	55 anos, F	10 meses	Completa	Capecitabina

Legenda: F - Feminino; M - Masculino

3.1.1.2 Antimetabolitos

Estes fármacos apresentam a característica comum de poderem ser incorporados no material genético ou de se combinarem irreversivelmente com enzimas celulares importantes para a viabilidade celular, culminando, em qualquer dos casos, com o comprometimento da divisão celular.

- Citarabina ⁽⁶¹⁾

A citarabina interfere com a síntese das pirimidinas, é maioritariamente utilizada no tratamento da leucemia mieloblástica aguda e pode ser administrada por via subcutânea, intravenosa ou intratecal.

Tabela 7 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Citarabina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Saito et al. ⁽⁶¹⁾	2007 (1)	Leucemia monoblástica aguda	56 anos, M	5	15-21 dias	Completa	Etoposido

Legenda: M - Masculino

- Gemcitabina ^(38,41,42,47,49,62-65)

É um análogo nucleosídeo, agente antineoplásico estruturalmente semelhante à citarabina, que é aprovado para uso em carcinomas de pulmão, especialmente para cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC), mama, ovário e pâncreas.

Tabela 8 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Gemcitabina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Dersch et al. ⁽³⁸⁾	2012 (1)	Adenocarcinoma pulmonar	41 anos, F	7	4 semanas	Parcial - lesões observáveis na RM	Cisplatina Bevacizumab
Kwon et al. ⁽⁴¹⁾	2009 (1)	Cancro da vesícula biliar	58 anos, F	3	2 semanas	Completa	Cisplatina
Maeda et al. ⁽⁴²⁾	2010 (1)	Cancro da bexiga	50 anos, M	2	5 semanas	Parcial - permanência de ligeiros sintomas neurológicos não especificados	Cisplatina
Chang et al. ⁽⁴⁷⁾	2012 (1)	Colangiocarcinoma intra-hepático	45 anos, F	13	7-9 dias	Completa	Oxaliplatina
Morís et al. ⁽⁴⁹⁾	2007 (1)	Cancro do urotélio da bexiga	62 anos, M	6	6 semanas	Irreversível - morte	Oxaliplatina
Cioffi et al. ⁽⁶²⁾	2011 (1)	Leiomiossarcoma	41 anos, F	3	19 dias	Completa	NA
Marrone et al. ⁽⁶³⁾	2011 (1)	Cancro do pâncreas	74 anos, F	3	1 dia	Completa	NA
Rajasekhar et al. ⁽⁶⁴⁾	2007 (1)	Adenocarcinoma pancreático	65 anos, F	3	10 dias	Completa	Erlotinib
Russell et al. ⁽⁶⁵⁾	2001 (1)	CPNPC	55 anos, F	NE	NE	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RM - Ressonância Magnética; 5-FU - 5-fluorouracil; CPNPC - Cancro de Pulmão de Não-Pequenas Células

- Metrotexato ⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾

O metrotexato inibe a dihidrofolato-redutase, enzima essencial para a síntese das purinas e das pirimidinas. Este fármaco possui várias aplicações terapêuticas como, por exemplo, manutenção da leucemia linfoblástica aguda nas crianças, tratamento do coriocarcinoma, linfomas não-Hodgkin, artrite reumatóide grave, psoríase refractária a outros fármacos e diversos tumores sólidos.

Tabela 9 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Metrotexato

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Aradillas et al. ⁽⁶⁶⁾	2011 (1)	Linfoma de células B	55 anos, F	3	Menos de 24 horas	Completa	Rituximab Etoposido Metilprednisolona Citarabina Cisplatina
Dicuono et al. ⁽⁶⁷⁾	2009 (1)	Leucemia linfoblástica aguda	15 anos, F	4	10 dias	Completa	Dexametasona Vincristina L-asparaginase Daunoblatina Citarabina
Hart et al. ⁽⁶⁸⁾	2012 (1)	Artrite reumatóide	69 anos, F	NA	NA - fármaco administrado uma vez por semana durante 4 anos até desenvolvimento de PRES	Completa	Prednisolona
Marcon et al. ⁽⁶⁹⁾	2009 (1)	Artrite psoriática	59 anos, M	NA	NA - fármaco administrado uma vez por semana durante 15 meses até desenvolvimento de PRES	Parcial - lesões observáveis na RM	Ciclosporina Prednisona
Patel et al. ⁽⁷⁰⁾	2013 (1)	Linfoma de células B	58 anos, F	1	3 dias	Completa	Rituximab Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina Prednisolona

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NA - Não Aplicável; RM - Ressonância Magnética

3.1.1.3 Citotóxicos que interferem com a tubulina

- Vincristina ^(71,72)

É um alcalóide da vinca. Este grupo farmacológico é utilizado no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores sólidos, como, por exemplo, os câncros da mama e pulmão; devem ser administrados de forma IV e não podem ser administrados por via intratecal devido à sua grave neurotoxicidade, que pode ser fatal.

Tabela 10 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vincristina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procediment o médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à quimioterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Hayase et al. ⁽⁷¹⁾	2014 (1)	Linfoma de células T	22 anos, F	1 semana	NE	NE
Hualde et al. ⁽⁷²⁾	2008 (2)	1º: LLA 2º: LLA	1º: 7 anos, F 2º: 6 anos, F	1º: 14 dias 2º: NE	Completa (ambos)	1º: Metrotexato Daunorrubicina Ciclofosfamida Corticóide NE 2º: Metrotexato Daunorrubicina Asparaginase Citabirina Mercaptopurina Corticóide NE

Legenda: F - Feminino; NE - Não Especificado/Encontrado; LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

- Vinblastina ⁽⁴⁵⁾

A vinblastina integra-se igualmente no grupo dos alcalóides da vinca. O artigo científico referente à vinblastina, tal como citado anteriormente, relata um estudo do tipo *single case report*, cuja medicação principal considerada pelo autor como desencadeadora de PRES é a Cisplatina; no entanto o artigo não foi descartado porque contempla os requisitos de selecção.

Tabela 11 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vinblastina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Sueblinong et al. ⁽⁴⁵⁾	2001 (1)	Fibroma do ovário	31 anos, F	2	3 dias	Completa	Bleomicina Cisplatina

Legenda: F - Feminino

- Vinorelbina ⁽⁷³⁾

É um alcalóide da vinca semi-sintético, introduzido mais recentemente para o tratamento dos cancros do pulmão e da mama que se encontram em estágios mais avançados.

Tabela 12 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Vinorelbina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Chen et al. ⁽⁷³⁾	2012 (1)	Carcinoma ductal invasivo da mama	34 anos, F	1	20 minutos a 9 horas	Completa	Cisplatina

Legenda: F - Feminino

- Paclitaxel ^(43,56)

O paclitaxel é utilizado no tratamento do cancro do ovário e do cancro da mama avançado. Ambos os casos apresentados estão aliados a esquemas terapêuticos com fármacos anteriormente descritos como possíveis agentes etiológicos de PRES.

Tabela 13 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Paclitaxel

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Onujogu et al. ⁽⁴³⁾	2008 (1)	Cancro das trompas de falópio	64 anos, F	1	5-6 dias	Completa	Cisplatina
Imai et al. ⁽⁵⁶⁾	2012 (1)	CPNPC	62 anos, M	3	22 dias	Parcial - paralisia facial	Carboplatina

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; CPNPC - Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células

3.1.1.4 Inibidores da topoisomerase II

- Etoposido ^(57,74)

É um glicosídeo semi-sintético, derivado do princípio activo do podófilo. É utilizado em alguns tumores sólidos como, por exemplo, nos tumores testiculares e CPPC.

Tabela 14 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Etoposido

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Ryan et al. ⁽⁵⁷⁾	2012 (1)	CPPC	69 anos, F	1	14 dias	Completa	Carboplatina
Khan et al. ⁽⁷⁴⁾	2012 (1)	linfocitose hemofagocítica	22 anos, M	1	1 semana	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NA - Não Aplicável; CPPC - Cancro do Pulmão de Pequenas Células

3.1.1.5 Citotóxicos que se intercalam no DNA

- Bleomicina ⁽⁴⁵⁾

É maioritariamente utilizada no tratamento de linfomas e de determinados tipos de tumores. Esta pode ser administrada por via IV, IM e em certos casos, por via intracavitária. O artigo científico referente à bleomicina, tal como descrito anteriormente, relata um estudo do tipo *single case report*, cuja medicação principal considerada pelo autor como desencadeadora de PRES é a Cisplatina; no entanto o artigo não foi descartado pois, tal como no caso da vinblastina, contempla os requisitos de selecção.

Tabela 15 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bleomicina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Sueblinong et al. ⁽⁴⁵⁾	2001 (1)	Fibroma do ovário	31 anos, F	2	3 dias	Completa	Cisplatina Vinblastina

Legenda: F - Feminino

- Doxorubicina ^(75,76)

É um antibiótico antracíclico e é dos fármacos mais utilizados e com maior espectro de acção antitumoral, aplicado no tratamento de leucemias agudas, linfomas e diversos tumores sólidos.

Tabela 16 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Doxorubicina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Bürki et al. ⁽⁷⁵⁾	2008 (1)	Cancro da mama	33 anos, F	3	18 dias	Completa	Bevacizumab
Pawar et al. ⁽⁷⁶⁾	2012 (1)	Cancro da mama	63 anos, F	NE	NE	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável

3.1.1.6 Inibidores das tirocinases (TKI)

- Sunitinib ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾

É um TKI oral, que está indicado no tratamento do carcinoma de células renais (RCC), tumores do estroma gastrointestinais (GIST).

Tabela 17 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sunitinib

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Cumurciuc et al. ⁽⁷⁷⁾	2009 (1)	RCC	NE	NE	NE	NE	NE
Hadj et al. ⁽⁷⁸⁾	2012 (1)	RCC	61 anos, M	3	3 semanas	Completa	NA
Khan et al. ⁽⁷⁹⁾	2012 (1)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Martín et al. ⁽⁸⁰⁾	2007 (1)	RCC	70 anos, F	1	2 semanas	Completa	Vinblastina

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RCC - Carcinoma de Células Renais

- Pazopanib ⁽⁸¹⁻⁸³⁾

É igualmente um TKI oral aprovado para RCC metastático que inibe os receptores do Factor de crescimento vascular endotelial (VEGF), c-kit, e do Factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

Tabela 18 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Pazopanib

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à quimioterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Asaithambi et al. ⁽⁸¹⁾	2013 (1)	RCC	76 anos, M	NE	NE	NE
Chelis et al. ⁽⁸²⁾	2012 (1)	RCC	40 anos, F	21 dias	Completa	NA
Foerster et al. ⁽⁸³⁾	2013 (1)	RCC	62 anos, F	8 semanas	Parcial - área de isquemia cortical	NA

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RCC - Carcinoma de Células Renais

- Axitinib ⁽⁸⁴⁾

É um potente TKI oral, inibidor dos receptores 1, 2 e 3 do VEGF, com marcada actividade antiangiogénica.

Tabela 19 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Axitinib

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à quimioterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Levy et al. ⁽⁸⁴⁾	2013 (1)	RCC	55 anos, F	2 semanas e 3 dias	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; NA - Não Aplicável; RCC - Carcinoma de Células Renais

- Sorafenib ⁽⁸⁵⁾

Embora tenha incluído na família dos TKI, o Sorafenib, também conhecido como inibidor BAY 43-9006, é considerado um inibidor multiquinase, contudo o seu mecanismo final define-o como um agente antiangiogénico.

Tabela 20 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sorafenib

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à quimioterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Govindarajan et al. ⁽⁸⁵⁾	2006 (1)	Conlangiocarcinoma	49 anos, F	4 meses	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; NA - Não Aplicável

3.1.1.7 Outros citotóxicos

Neste grupo estão incluídos todos os fármacos utilizados como citotóxicos e que não possuem características químicas que permitam a sua inclusão nos grupos anteriores.

- Bortezomib ^(86,87)

É o primeiro de uma nova classe de fármacos designada inibidores de proteassomas, utilizado no tratamento do mieloma múltiplo. É altamente eficaz e geralmente bem tolerado não só em pacientes recentemente diagnosticados, mas também em recidivas ou pacientes com mieloma múltiplo refractário.

Tabela 21 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bortezomib

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Oshikawa et al. ⁽⁸⁶⁾	2013 (1)	Mieloma múltiplo	54 anos, F	1	8 dias	Completa	Adriamicina Dexametasona Vincristina
Terwiel et al. ⁽⁸⁷⁾	2010 (1)	Mieloma múltiplo	58 anos, F	1	16 dias	Parcial - diminuição da acuidade visual	Dexametasona

Legenda: F - Feminino

- Asparaginase ⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾

Também conhecida como L-asparaginase ou crisantaspase, é uma enzima produzida pela *Erwinia chrysanthemi* e é utilizada quase exclusivamente no tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

Tabela 22 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Asparaginase

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Hourani et al. ⁽⁸⁸⁾	2008 (3)	LLA (todos)	NE	NE	NE	NE	NE
Miyazawa et al. ⁽⁸⁹⁾	2006 (1)	Leucemia aguda bifenotípica	46 anos, M	1	27 dias	Completa	Doxorrubicina Vincristina Prednisolona
Rathi et al. ⁽⁹⁰⁾	2002 (1)	LLA	11 anos, F	1	13 dias	Completa	Daunorrubicina Vincristina Prednisolona
Titos-Arcos et al. ⁽⁹¹⁾	2011 (1)	LLA	NE	NE	NE	NE	NE

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

Secção 3.2 Imunossupressores e Imunomoduladores

Este extenso grupo farmacológico abrange todos os medicamentos que, por diversos mecanismos de acção, podem alterar a resposta imunitária do doente.

3.1 Anticorpos Monoclonais

- Bevacizumab ^(38,47,75,92-103)

É um antineoplásico que se destaca como um anticorpo (Ac) monoclonal IgG1, com assinalada actividade antiangiogénica, que bloqueia a acção do VEGF.

Tabela 23 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Bevacizumab

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados / imunoterapia com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Dersch et al. (38)	2012 (1)	Adenocarcinoma pulmonar	41 anos, F	7	4 semanas	Parcial - lesões observáveis na RM	Gemcitabina Cisplatina
Chang et al. (47)	2012 (1)	Colangiocarcinoma intra-hepático	45 anos, F	13	7-9 dias	Completa	Oxaliplatina Gemcitabina
Bürki et al. (75)	2008 (1)	Cancro da mama	33 anos, F	3	18 dias	Completa	Doxorrubicina
Allen et al. (92)	2006 (1)	Carcinoma rectal	52 anos, M	1	15 dias	Completa	Irinotecano 5-FU Leucovorina
El Maalouf et al. (93)	2008 (1)	Cancro do cólon	55 anos, F	14	3 semanas	Completa	5-FU Leucovorina
Glusker et al. (94)	2006 (1)	Carcinoma renal	59 anos, F	7	8 dias	Completa	NA
Goto et al. (95)	2014 (1)	Carcinoma rectal	66 anos, M	NE	NE	Completa	Capecitabina Oxaliplatina
Koopman et al. (96)	2008 (1)	Carcinoma colo-rectal	49 anos, M	3	18 dias	Completa	Capecitabina Oxaliplatina
Lau et al. (97)	2011 (1)	Carcinoma colo-rectal	63 anos, F	10	2 dias	Completa	Leucovorina Oxaliplatina 5-FU
Lazarus et al. (98)	2012 (1)	Adenocarcinoma pulmonar	72 anos, M	8	Menos de 24 horas	Irreversível - morte	Carboplatina Paclitaxel
Levy et al. (99)	2008 (1)	Hepatoblastoma	6 anos, M	7	6 dias	Parcial - ligeiras lesões observáveis na RM	Gemcitabina Oxaliplatina
Lou et al. (100)	2011 (1)	Glioblastoma	46 anos, F	3	NE	Completa	Temozolomida
Peter et al. (101)	2007 (1)	Carcinoma colo-rectal	68 anos, F	6	1 semana	Completa	5-FU Leucovorina Oxaliplatina
Sclafani et al. (102)	2012 (1)	Cancro da mama	72 anos, F	2	2-5 dias	Completa	Paclitaxel
Seet et al. (103)	2011 (2)	1º: CPNPC 2º: Carcinoma pancreático	1º: 68 anos, F 2º: 63 anos, F	1º: 3 2º: NE	1º: 14 dias 2º: 8 dias	Completa (ambos)	1º: Carboplatina Paclitaxel 2º: Gemcitabina Oxaliplatina

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RM - Ressonância Magnética; 5-FU - 5-fluorouracil; CPNPC - Cancro de Pulmão de Não-Pequenas Células

- Infiximab (104-106)

Este fármaco é igualmente um Ac monoclonal IgG1, classificado como inibidor do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Tabela 24 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Infiximab

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Haddock et al. (104)	2011 (1)	Doença de Chron	8 anos, F	13 dias	Completa	NA
Zamvar et al. (105)	2009 (1)	Doença de Chron	14 anos, M	5 dias	Completa	NA
Zamvar et al. (106)	2010 (1)	Colite ulcerativa	15 anos, F	2 semanas	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NA - Não Aplicável

- Rituximab (107-109)

É um Ac monoclonal dirigido contra a proteína de superfície celular CD20 que se encontra maioritariamente no revestimento celular das células B, o que expande a sua utilização para tratamento de vários linfomas, leucemias, rejeição de transplantes e doenças autoimunes.

Tabela 25 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Rituximab

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados / imunoterapia com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Sánchez-Carteron et al. (107)	2010 (1)	Neuromielite Óptica	35 anos, F	NE	NE	NE	NE
Siddiqi et al. (108)	2011 (1)	Linfoma não-Hodgkin	66 anos, F	1	10 dias	Completa	Ciclofosfamida Daunorrubicina Oncovin Prednisolona
Zito et al. (109)	2010 (1)	Hepatite C crónica	25 anos, F	NE	NE	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável

3.2 Costicosteróides

- Dexametasona ^(110,111)

É um corticosteróide fluorado, utilizado juntamente com a radioterapia com a finalidade de reduzir a ocorrência de edema induzido pela radiação em zonas críticas como o mediastino superior, o cérebro ou a medula espinal.

Tabela 26 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Dexametasona

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Número de ciclos de quimioterapia administrados / imunoterapia com o fármaco em estudo	Tempo desde início do último ciclo do fármaco administrado até desenvolvimento de PRES	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Irvin et al. ⁽¹¹⁰⁾	2007 (1)	CPNPC	48 anos, F	NA	NA - fármaco administrado de 6 em 6 horas durante 5 dias até desenvolvimento de PRES	Completa	Cisplatina
Nguyen et al. ⁽¹¹¹⁾	2009 (1)	Mesotelioma peritoneal	32 anos, F	7	11 dias	Completa	Cisplatina Pemetrexed

Legenda: F - Feminino; NA - Não Aplicável; CPNPC - Cancro de Pulmão de Não-Pequenas Células

- Metilprednisolona ^(112,113)

É um corticosteróide bastante utilizado em oncologia, nomeadamente no tratamento de leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkin e nos linfomas não-Hodgkin. Está também indicado no tratamento paliativo no estado terminal da doença oncológica.

Tabela 27 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Metilprednisolona

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Chennareddy et al. ⁽¹¹²⁾	2013 (2)	LES (ambos)	1º: 17 anos, F 2º: 16 anos, F	3 dias (ambos)	Completa (ambos)	NA (ambos)
İncecik et al. ⁽¹¹³⁾	2013 (1)	Anemia hemolítica autoimune	8 anos, M	4 dias	Completa	NA

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

3.3 Inibidores da calcineurina

- Ciclosporina ⁽¹¹⁴⁻¹²⁸⁾

A ciclosporina apresenta um potente efeito imunossupressor, com baixa toxicidade para a medula óssea mas com marcada toxicidade renal. É utilizada maioritariamente na prevenção da rejeição de transplantes.

Tabela 28 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Ciclosporina

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Chan et al. (114)	2003 (1)	Transplante de medula óssea	6 anos, M	83 dias	Completa	NA
Cosottini et al. (115)	2003 (1)	Artrite psoriática	53 anos, F	6 meses	Completa	Ácido acetilsalicílico Metilprednisolona
Oliveira et al. (116)	2008 (1)	Glomeruloesclerose focal	27 anos, F	3 semanas	Completa	NA
Dzudie et al. (117)	2009 (2)	1º: Transplante cardíaco 2º: Transplante cardíaco	1º: 68 anos, F 2º: 19 anos, M	1º: 14 dias 2º: 44 dias	Completa (ambos)	1º: Prednisona Miclofenato de mofetil Globulina antitimócito 2º: Azatriopina Prednisona
Jarosz et al. (118)	1997 (3)	NE, no entanto, dois realizaram transplantes renais e um transplante de medula óssea	11, 40 e 48 anos, NE	NE	NE	NE
Jennane et al. (119)	2010 (1)	TCTH	17 anos, F	33 dias	Completa	Fludarabina Ciclofosfamida
Lai et al. (120)	2007 (1)	Transplante alogénico de células tronco	1 ano e 3 meses, M	40 dias	Completa	Metrotexato
Lai et al. (121)	2009 (1)	LES	35 anos, F	NE	Completa	NE
Lepoivre et al. (122)	2003 (2)	NE, no entanto ambos realizaram transplante pulmonar	1º: 19 anos, M 2º: 20 anos, M	1º: 5 dias 2º: 3 dias	Completa (ambos)	Prednisona (ambos)
Nakahara et al. (123)	2005 (1)	Síndrome nefrótico	12 anos, M	8 dias	Completa	NA
Oda et al. (124)	2010 (1)	Transplante cardíaco	54 anos, F	2 semanas	Completa	Miclofenato de mofetil Corticosteróide NE
Sakai et al. (125)	2010 (2)	Síndrome nefrótico	1º: 4 anos, M 2º: 9 anos, M	1º: 7 dias 2º: 16 dias	Completa (ambos)	NA (ambos)
Shin et al. (126)	2005 (1)	LES	NE, F	NE	Completa	NE
Sood et al. (127)	2003 (1)	Colite ulcerativa	44 anos, F	NE	Completa	NE
Torelli et al. (128)	2011 (1)	TCTH	42 anos, M	36 horas	Completa	Metrotexato

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico; TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

- Tacrolimus ⁽¹²⁹⁻¹⁴¹⁾

É um fármaco imunossupressor altamente eficaz na prevenção de rejeição aguda após transplante de órgãos sólidos. No entanto, acarreta diversos efeitos adversos, particularmente nefrotoxicidade e neurotoxicidade, tal como a PRES.

Tabela 29 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Tacrolimus

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), gênero(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Apuri et al. ⁽¹²⁹⁾	2014 (3)	Transplante de medula óssea (todos)	1º: 36 anos, F 2º: 54 anos, F 3º: NE, F	1º e 2º: 25 dias 3º: 6 dias	1º e 2º: Completa 3º: Irreversível - morte	1º: Timetropim-sulfametoxazole Valgancyclovir Cidovir 2º e 3º: NA
Baldini et al. ⁽¹³⁰⁾	2010 (1)	Transplante hepático	21 anos, F	8 meses	Parcial - actividade convulsiva residual	Lamivudina
Barbas et al. ⁽¹³¹⁾	2012 (1)	Transplante hepático, pancreático e intestinal	49 anos, F	8 meses	Completa	Prednisona Sirolimus
Cadavid-Aljure et al. ⁽¹³²⁾	2012 (1)	Transplante renal	32 anos, M	5 meses	Parcial - hematoma cerebral	NA
Courand et al. ⁽¹³³⁾	2009 (1)	Transplante hepático	39 anos, M	NE	NE	NE
Fitzgerald et al. ⁽¹³⁴⁾	2013 (1)	Transplante hepático	1 ano e 2 meses, F	17 dias	Completa	Prednisona
Frantzeskaki et al. ⁽¹³⁵⁾	2008 (1)	Transplante hepático	62 anos, F	NE	Completa	Metoprolol
Frühauf et al. ⁽¹³⁶⁾	2003 (1)	Transplante hepático	49 anos, F	3 meses	Irreversível - morte	NA
Hayes et al. ⁽¹³⁷⁾	2014 (1)	Transplante pulmonar	NE, F	6 meses	Completa	Sirolimus
Hodnett et al. ⁽¹³⁸⁾	2008 (1)	Anemia aplástica	18 anos, F	14 dias	Completa	NA
Loar et al. ⁽¹³⁹⁾	2013 (1)	Transplante cardíaco	10 anos, M	3-4 dias	Parcial - disartria, hemiparesia direita e hemianopsia homónima	Azatriopina Prednisona
Nakazato et al. ⁽¹⁴⁰⁾	2003 (1)	Transplante de medula óssea	21 anos, M	2 meses	Completa	NA
Shao et al. ⁽¹⁴¹⁾	2012 (1)	Transplante intestinal	30 anos, M	5 meses	Parcial - lesões observáveis na RM	Corticosteróide NE

Legenda: F - Feminino; M - Masculino; NE - Não Especificado/Encontrado; NA - Não Aplicável; RM - Ressonância Magnética

3.4 Inibidores do TNF- α

- Etanercept ⁽¹⁴²⁾

É um inibidor competitivo da ligação do TNF aos seus receptores da superfície celular prevenindo, deste modo, respostas mediadas pelo TNF, tornando-o biologicamente inactivo.

Tabela 30 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Etanercept

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Kastrup et al. ⁽¹⁴²⁾	2008 (1)	Poliartrite crónica	60 anos, M	2-3 meses	Completa	Prednisolona

Legenda: M - Masculino

3.5 Outros imunossupressores

- Sirolimus ^(131,143-145)

Também conhecido como Rapamicina, actua inibindo a activação das células T induzida pela maioria dos estímulos. Estudos demonstraram que os seus efeitos são mediados por um mecanismo diferente do da ciclosporina, do tacrolimus e de outros imunossupressores, o que dificulta e impede a sua inclusão noutros subgrupos de fármacos acima descritos.

Tabela 31 Características clínicas e demográficas de pacientes com PRES induzida por Sirolimus

Autor	Ano de publicação do artigo (nº de casos relatados)	Patologia / Procedimento médico-cirúrgico que requer medicação	Idade(s), género(s)	Tempo de exposição à imunoterapia	Reversibilidade	Fármacos pertencentes ao esquema terapêutico
Barbas et al. ⁽¹³¹⁾	2012 (1)	Transplante hepático, pancreático e intestinal	49 anos, F	8 meses	Completa	Prednisona Tacrolimus
Bodkin et al. ⁽¹⁴³⁾	2007 (1)	Transplante pulmonar	51 anos, F	NE	NE	NE
Moskowitz et al. ⁽¹⁴⁴⁾	2007 (1)	TCTH	39 anos, F	26 dias	Completa	Miclofenato de mofetil Corticosteróide NE
Qin et al. ⁽¹⁴⁵⁾	2010 (1)	Transplante renal	24 anos, F	4 meses	Completa	Miclofenato de mofetil Prednisona

Legenda: F - Feminino; NE - Não Especificado/Encontrado; TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Capítulo 4. Conclusão

Secção 4.1 Conclusões do estudo

A PRES foi descrita pela primeira vez há mais de uma década, e desde o primeiro contacto com esta patologia que se tem vindo a complementar e a reformular os seus fundamentos. Apesar do crescente interesse na compreensão desta síndrome e do amplo progresso no seu estabelecimento enquanto entidade clínico-radiológica independente no âmbito da Neurologia, encontram-se ainda algumas interrogações. Actualmente, sabe-se que apesar do nome que a designa, as lesões características da PRES não se restringem às regiões cerebrais posteriores, podem atingir estruturas corticais cerebrais e nem sempre são reversíveis, podendo levar ao desenvolvimento de sequelas graves ou mesmo à morte. ⁽³⁰⁾

Pelo desfecho dramático que esta patologia pode apresentar, torna-se imperativo avaliar quais as principais fontes etiológicas e como se pode intervir para reduzir a sua incidência. É precisamente neste contexto que se insere esta dissertação, visto que a neurotoxicidade farmacológica constitui a etiologia mais comum da PRES. ⁽⁷⁾

Após a análise minuciosa relativamente aos esquemas farmacológicos, explanados nas tabelas do capítulo anterior, observou-se que no caso dos pacientes expostos a ciclos de quimioterapia, o tempo, em média, compreendido entre a última administração do fármaco em investigação e o início da apresentação sintomática de PRES foi aproximadamente 2 semanas. No que respeita aos pacientes que se encontravam em medicação contínua, ou seja, que não realizavam pausas cíclicas na medicação como se verifica nos esquemas quimioterapêuticos, o tempo, em média, de exposição ao fármaco até ao início dos sintomas de PRES foi aproximadamente 3 meses.

Relativamente à investigação dos quimioterápicos, respeitando as normas decretadas pela metodologia proposta, adiantam-se as seguintes conclusões:

- No total foram identificados 57 casos distintos de PRES induzida por esquemas quimioterapêuticos, dos quais 35 referentes a mulheres e 15 a homens. Nos restantes 7 casos não foi encontrada informação referente ao sexo do paciente.
- Os fármacos mais associados ao desenvolvimento desta síndrome foram a cisplatina, a oxiplatina e a gemcitabina, cada um com 9 casos estudados.
- O paciente mais novo com PRES tinha 6 anos de idade, sexo feminino, sendo que o fármaco apontado como possível causa de PRES foi a vincristina. No que respeita ao doente mais idoso, este tinha 76 anos de idade, sexo masculino, sendo que neste caso é referido pazopanib como responsável.

Comparativamente com a investigação dos imunomoduladores e imunossupressores, respeitando a mesma metodologia, conclui-se que:

- No total foram identificados 68 casos distintos de PRES induzidos por imunoterapia, dos quais 42 referentes a mulheres e 22 a homens. Nos restantes 4 casos não foi encontrada informação referente ao sexo do paciente.
- O fármaco mais associado ao desenvolvimento da síndrome foi a ciclosporina, apresentando 20 casos estudados.
- Os pacientes mais novos com PRES tinham 14 meses e 16 meses de idade, sendo que no primeiro, do sexo feminino, o fármaco apontado como possível causa de PRES foi o tacrolimus e no último, do sexo masculino, seria a ciclosporina. No que respeita aos doentes mais idosos, ambos com 72 anos de idade, em que um era do sexo masculino e outro do feminino, sendo que em ambos é referido o bevacizumab como responsável.

Secção 4.2 Críticas

Esta dissertação contempla uma abordagem aos diferentes elementos da PRES, dando ênfase à temática da sua etiologia, nomeadamente aos diferentes fármacos que se revelaram possíveis causas da síndrome. Como objectivo desta análise, foi pretendida uma explanação sintética e objectiva dos fármacos que potencialmente se encontram envolvidos na origem da patologia.

Todavia, foram diversas as variáveis envolvidas nos artigos analisados, o que dificultou esta simplificação. Podem apontar-se: diferentes características dos pacientes estudados nos *case reports* (sexo, idade, comorbilidades, raça, distribuição geográfica, factores genéticos, ambientais, entre outros); heterogeneidade dos esquemas terapêuticos instituídos no tratamento dos diferentes pacientes, bem como disparidade dos tempos de terapêutica e respectivas doses administradas; alguns pacientes encontravam-se polimedicados com fármacos de diferentes classes.

Todos estes factores convergem de forma a dificultar a determinação de qual o fármaco causador de PRES em determinados casos, assim como o estabelecimento da correlação entre a dose administrada e o desenvolvimento da síndrome.

Secção 4.3 Perspectivas Futuras

Nas últimas décadas a Medicina alcançou um progresso notável nas suas diversas áreas, particularmente no ramo da Farmacologia. Este avanço farmacológico considerável permitiu nomeadamente colmatar várias abordagens terapêuticas e profiláticas de diferentes patologias, especialmente no caso de patologias do foro oncológico. No entanto, a maior disponibilidade e o aumento da dependência farmacológica provocaram uma crescente sobre-utilização da mesma. Estes factores contribuíram para uma era de doenças relacionadas com a polimedicação e/ou iatrogenia medicamentosa. Estes problemas sobejamente conhecidos nos tempos que correm encontram-se intrinsecamente relacionados com esta dissertação, visto que, tal como abordado, os efeitos adversos medicamentosos, especificamente a neurotoxicidade, representam a principal fonte etiológica da PRES. ⁽⁷⁾

Perspectiva-se que os principais desafios futuros incidirão na confirmação da fisiopatologia verdadeiramente responsável pela origem clinico-radiológica da PRES, e de que forma os diferentes fármacos se enquadram neste contexto. Deste modo, seria pertinente identificar qual o mecanismo de acção, de determinada terapia farmacológica, que desencadeia o aparecimento da síndrome e, assim, desenvolver estratégias neuroprotectoras que evitassem o desenvolvimento de PRES. Seria igualmente essencial elaborar um estudo minucioso que aferisse qual a dose mínima de cada fármaco capaz de provocar PRES, de forma a desenvolver esquemas terapêuticos seguros que procurassem minimizar a neurotoxicidade farmacológica e evitar o aparecimento da síndrome.

Em suma, a PRES continua sendo uma entidade pouco reconhecida e conseqüentemente subdiagnosticada. Desta forma, torna-se indispensável consciencializar a classe médica para o desenvolvimento e manifestações desta síndrome e enfatizar a importância do diagnóstico precoce, pois sua demora pode resultar num prognóstico mais dramático, que pode traduzir em sequelas neurológicas graves, coma ou mesmo morte. ^(11,30)

Bibliografia

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996 Feb 22; 334(8):494-500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Aug; 21(7):1199-206.
3. Ramachandran A, Klein R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (Pres) After Combination Chemotherapy for Lymphoma. *Am J Ther*. 2012 Oct 16.
4. Hobson E V, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int*. 2012; 32(6):590-4.
5. López-García F. Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversible. *Revista de Neurologia*. 2004; 38(3):261-6.
6. Pula JH, Eggenberger E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Nov; 19(6):479-84.
7. Legriél S, Pico F, Azoulay E. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Vincent J-L, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
8. Gonzaga D, Correia T, Rios M, Pereira C. Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES). *Rev do Hosp crianças maria pia*. 2008; XVII(4):233-6.
9. Garg R. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J*. 2001; 77:24-8.
10. Borges P, Duarte S. Leucoencefalopatia posterior reversível: relato de 2 casos. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*. 2013; 8:24-7.
11. San Martín García I, Urabayen Alberdi R, Díez Bayona V, Sagasetta de Ilúrdoz Uranga M, Esparza Estaun J, Molina Garicano J, et al. [Posterior reversible encephalopathy syndrome: 5 chemotherapy related cases]. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Feb; 80(2):117-21.
12. Thomas A. Neurological adverse effects of cancer chemotherapy. *Adverse Drug React Bull*. 2013; (278).
13. Lee EQ, Arrillaga-romany IC, Wen PY. Neurologic Complications of Cancer Drug Therapies administration as part of conditioning. *Continuum (N Y)*. 2012; 18(2):355-65.
14. Lee VH, Wijdicks EFM, Manno EM, Rabinstein A a. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008 Feb; 65(2):205-10.
15. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Aug; 159(2):379-83.
16. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Oct; 189(4):904-12.

17. Staykov D, Schwab S. [Posterior reversible encephalopathy syndrome]. *Nervenarzt*. 2012 Aug; 83(8):1013-20.
18. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27(10):2179-90.
19. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol*. 2011 Jun; 11(3):136-44.
20. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jun; 29(6):1043-9.
21. Obeid T, Awada A. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1999 Oct 12; 53(6):1372-3.
22. Stevens CJ, Heran MKS. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol*. 2012 Dec; 85(1020):1566-75.
23. Endo A, Fuchigami T, Hasegawa M, Hashimoto K, Fujita Y, Inamo Y, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood: report of four cases and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*. 2012 Feb; 28(2):153-7.
24. Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, Bass NM, Douglas VC, Josephson SA. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clin Neurol Neurosurg*. Elsevier; 2010 Dec 1; 112(10):886-91.
25. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct Imaging Patterns and Lesion Distribution in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2007 Aug 1; 28(7):1320-7.
26. Yoon S-D, Cho B-M, Oh S-M, Park S-H, Jang I-B, Lee J-Y. Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2013 Sep; 15(3):206-13.
27. Ozyurek H, Oguz G, Ozen S, Akyuz C, Karli Oguz K, Anlar B, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: report of three cases. *J Child Neurol*. 2005; 20(12):990-3.
28. Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol*. 2004 Sep; 77(1):72-6.
29. Fernandes F, Júnior M. SÍNDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL. Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatria* 2002; 60:651-5.
30. Golombeck SK, Wessig C, Monoranu C-M, Schütz A, Solymosi L, Melzer N, et al. Fatal atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2013 Jan; 7(1):14.
31. Yamamoto T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Is it reversible and thus benign? *Intern Med*. 1999; 38(1).
32. Wijndicks EF. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl*. 2001 Nov; 7(11):937-42.

33. Wang X, Lo EH. Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol*. 2003 Dec; 28(3):229-44.
34. Szabó C. Mechanisms of cell necrosis. *Crit Care Med*. 2005 Dec; 33(12 Suppl):S530-4.
35. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Aug; 30(7):1371-9.
36. Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, et al. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. *Pediatr Int*. 2013 Oct; 55(5):644-6.
37. Min Z, Gnann JW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Intern Emerg Med*. 2014 Apr 17; 9(3):341-2.
38. Dersch R, Stich O, Goller K, Meckel S, Dechent F, Doostkam S, et al. Atypical posterior reversible encephalopathy syndrome associated with chemotherapy with Bevacizumab, Gemcitabine and Cisplatin. *J Neurol*. Springer-Verlag; 2013 May; 260(5):1406-7.
39. Díaz Díaz J, Germán Díaz M, Barrios López M, Martínez De Aragón A, Simón De Las Heras R, Camacho Salas A. [Cisplatin induced reversible posterior leukoencephalopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Oct; 77(4):281-2.
40. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamitsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Mar; 19(3):415-7.
41. Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim DY. A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat*. 2009 Mar; 41(1):53-5.
42. Maeda T, Kikuchi E, Matsumoto K, Yazawa S, Hagiuda J, Miyajima A, et al. Gemcitabine and cisplatin chemotherapy induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a bladder cancer patient. *Int J Clin Oncol*. Springer Japan; 2010 Oct; 15(5):508-11.
43. Onujiogu N, Lengyel E, Yamada SD. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin chemotherapy for fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Dec; 111(3):537-9.
44. Paul F, Aktas O, Dieste F-J, Kreitsch P, Vogel H-P, Zipp F. [Relapsing reversible posterior leukoencephalopathy after chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil]. *Nervenarzt*. Springer-Verlag; 2006 Jun; 77(6):706-10.
45. Sueblinvong T, Noophun P, Pataradool K, Suwanwela N, Phanthumchinda K, Tresukosol D. Posterior leukoencephalopathy following cisplatin, bleomycin and vinblastine therapy for germ cell tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res*. Blackwell Science Pty; 2002 Apr 1; 28(2):99-103.
46. Zahir MN, Masood N, Shabbir-Moosajee M. Cisplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and successful re-treatment in a patient with non-seminomatous germ cell tumor: a case report. *J Med Case Rep*. Journal of Medical Case Reports; 2012 Jan; 6(1):409.

47. Chang Y, Mbeo G, Littman SJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with concurrent bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin for cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Sep; 43(3):505-7.
48. Femia G, Hardy TA, Spies JM, Horvath LG. Posterior reversible encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and a fluoropyrimidine: a case report and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012 Jun; 8(2):115-22.
49. Morís G, Ribacoba R, González C. Delayed posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin and gemcitabine. *J Neurol*. Steinkopff-Verlag; 2007 Apr; 254(4):534-5.
50. Nagata Y, Omuro Y, Shimoyama T, Sasaki E, Okamoto R, Maeda Y, et al. [A case of colon cancer with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX regime)]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009 Jul; 36(7):1163-6.
51. Paul BS, Singh G, Bansal R, Paul G. Diffusion weighted MR imaging of 5-fluorouracil and oxaliplatin-induced leukoencephalopathy. *J Postgrad Med*. 2013 Apr 1; 59(2):135-7.
52. Ghesani M, Goel S, Cohen S, Maslin P, Meka M, Chang A. Multiple myeloma presenting with [18F]fluorodeoxyglucose avid liver lesions diagnosed on positron emission tomography scan. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20; 25(33):5319-20.
53. Sharief U, Perry DJ. Delayed reversible posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin. *Clin Colorectal Cancer*. 2009 Jul; 8(3):163-5.
54. Skelton MR, Goldberg RM, O'Neil BH. A case of oxaliplatin-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Jan; 6(5):386-8.
55. Truman N, Nethercott D. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after treatment with oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Mar; 12(1):70-2.
56. Imai H, Okuno N, Ishihara S, Nakano S, Higuchi S, Arai T, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome after Carboplatin and Paclitaxel Regimen for Lung Cancer. *Intern Med*. 2012 Jan; 51(8):911-5.
57. Ryan SA, Maceneaney P, O'Reilly SP, Moylan EJ, Power DG. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by carboplatin and etoposide. *Med Oncol*. Springer US; 2012 Jun; 29(2):1287-91.
58. Vieillot S, Pouessel D, de Champfleury NM, Becht C, Culine S. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after carboplatin therapy. *Ann Oncol*. 2007 Mar; 18(3):608-9.
59. Abenza-Abildua MJ, Fuentes B, Diaz D, Royo A, Olea T, Aguilar-Amat MJ, et al. Cyclophosphamide-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *BMJ Case Rep*. 2009 Jan.
60. Yasaki S, Tukamoto Y, Yuasa N, Ishikawa T, Yoshii F. [Late-onset leukoencephalopathy induced by long-term chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide for liver metastasis from breast cancer]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012 Jan; 52(4):251-6.
61. Saito B, Nakamaki T, Nakashima H, Usui T, Hattori N, Kawakami K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after repeat intermediate-dose cytarabine chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2007 Apr; 82(4):304-6.

62. Cioffi P, Laudadio L, Nuzzo A, Belfiglio M, Petrelli F, Grappasonni I. Gemcitabine-induced posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2012 Jun; 18(2):299-302.
63. Marrone LCP, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol.* 2011 Jan; 4(1):82-7.
64. Rajasekhar A, George TJ. Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of the literature. *Oncologist.* 2007 Nov; 12(11):1332-5.
65. Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F. Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2001 Jan; 19(1):129-32.
66. Aradillas E, Arora R, Gasperino J. Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 2011 Aug; 36(4):529-36.
67. Dicuonzo F, Salvati A, Palma M, Lefons V, Lasalandra G, De Leonardis F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol.* 2009 Aug; 24(8):1013-8.
68. Hart C, Kinney MO, McCarron MO. Posterior reversible encephalopathy syndrome and oral methotrexate. *Clin Neurol Neurosurg.* Elsevier B.V.; 2012 Jul; 114(6):725-7.
69. Marcon G, Giovagnoli AR, Mangiapane P, Erbetta A, Tagliavini F, Girotti F. Regression of chronic posterior leukoencephalopathy after stop of methotrexate treatment. *Neurol Sci.* 2009 Oct; 30(5):375-8.
70. Patel A, Ayto R, MacDonald DH. Posterior reversible encephalopathy after intrathecal methotrexate therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2013 Jun; 161(5):607.
71. Hayase E, Sugita J, Fujimoto K, Ebata K, Yamakawa T, Yoshida M, et al. [Posterior reversible encephalopathy syndrome following paralytic ileus caused by vincristine in a patient with T cell lymphoblastic lymphoma]. *Rinsho Ketsueki.* 2014 Feb; 55(2):249-53.
72. Hualde Olascoaga J, Molins Castiella T, Souto Hernández S, Becerril Moreno F, Y oldi Petri ME, Sagaseta de Ilurdoz M, et al. [Reversible posterior leukoencephalopathy: report of two cases after vincristine treatment]. *An Pediatr (Barc).* 2008 Mar; 68(3):282-5.
73. Chen Y-H, Huang C-H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by vinorelbine. *Clin Breast Cancer.* 2012 Jun; 12(3):222-5.
74. Khanal P, Awan F, Nguyen V. Etoposide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Hematol.* 2013 Apr; 92(4):561-2.
75. Bürki F, Badie K, Bartoli P, Bernard P, Montastruc JL, Bagheri H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with bevacizumab/doxorubicin regimen. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May; 65(5):793-4.
76. Pawar PS, Noviawaty I, Zaidat OO. Unusual case of intra-arterial doxorubicin chemoembolization-associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurologist.* 2012 Jan; 18(1):49-50.

77. Cumurciuc R, Martinez-Almoyna L, Henry C, Husson H, de Broucker T. Posterior reversible encephalopathy syndrome during sunitinib therapy. *Rev Neurol (Paris)*. 2008; 164(6-7):605-7.
78. Hadj JO, Braven R Den, Tillier C, Schrijver HM, Verheul HMW, VAN DER Vliet HJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome during sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2012 Jun; 3(6):1293-6.
79. Khan KH, Fenton A, Murtagh E, McAleer JJA, Clayton A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following sunitinib therapy: a case report and review of the literature. *Tumori*. 2012; 98(5):139e-142e.
80. Martín G, Bellido L, Cruz JJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by sunitinib. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10; 25(23):3559.
81. Asaithambi G, Peters BR, Hurliman E, Moran BP, Khan AS, Taylor RA. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by pazopanib for renal cell carcinoma. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Apr; 38(2):175-6.
82. Chelis L, Souftas V, Amarantidis K, Xenidis N, Chamalidou E, Dimopoulos P, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by pazopanib. *BMC Cancer*. 2012 Jan; 12(1):489.
83. Foerster R, Welzel T, Debus J, Gruellich C, Jaeger D, Potthoff K. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome associated with pazopanib. *Case Rep Oncol*. 2013 Jan; 6(1):204-8.
84. Levy A, Benmoussa L, Ammari S, Albiges L, Escudier B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by axitinib. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb; 12(1):e33-4.
85. Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1; 24(28):e48.
86. Oshikawa G, Kojima A, Doki N, Kobayashi T, Kakihana K, Tsuda H, et al. Bortezomib-induced posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with newly diagnosed multiple myeloma. *Intern Med*. 2013 Jan; 52(1):111-4.
87. Terwiel E, Hanrahan R, Lueck C, D'Rozario J. Reversible posterior encephalopathy syndrome associated with bortezomib. *Intern Med J*. 2010 Jan; 40(1):69-71.
88. Hourani R, Abboud M, Hourani M, Khalifeh H, Muwakkit S. L-asparaginase-induced posterior reversible encephalopathy syndrome during acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Neuropediatrics*. 2008 Feb; 39(1):46-50.
89. Miyazawa Y, Irisawa H, Matsushima T, Mitsui T, Uchiumi H, Saitohi T, et al. [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome probably caused by L-asparaginase]. *Rinsho Ketsueki*. 2006 Jun; 47(6):531-5.
90. Rathi B, Azad RK, Vasudha N, Hissaria P, Sawlani V, Gupta RK. L-Asparaginase-Induced Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Neurosurg*. 2002 Oct; 37(4):203-5.
91. Titos-Arcos JC, León-Villar J, Amigo-Lozano ML, Muiña-Juárez B. [Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome induced by L-asparaginase in a teenage female diagnosed with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Neurol*. 2011 Jan 1; 52(1):58-60.

92. Allen J a, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol*. 2006 Oct; 63(10):1475-8.
93. El Maalouf G, Mitry E, Lacout A, Lièvre A, Rougier P. Isolated brainstem involvement in posterior reversible leukoencephalopathy induced by bevacizumab. *J Neurol*. 2008 Feb; 255(2):295-6.
94. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2; 354(9):980-2; discussion 980-2.
95. Goto N, Mimura J. Gastrointestinal: Bevacizumab-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patient with rectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May; 29(5):895.
96. Koopman M, Muller EW, Punt CJ a. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by bevacizumab: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2008 Sep; 51(9):1425-6.
97. Lau PCP, Paunipagar B. Posterior reversible encephalopathy syndrome with bevacizumab. *Hong Kong Med J*. 2011 Feb; 17(1):80-1.
98. Lazarus M, Amundson S, Belani R. An Association between Bevacizumab and Recurrent Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient Presenting with Deep Vein Thrombosis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med*. 2012 Jan.
99. Levy CF, Oo KZ, Fireman F, Pierre L, Bania MA, Sadanandan S, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child treated with bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 May; 52(5):669-71.
100. Lou E, Turner S, Sumrall A, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Bevacizumab-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and successful retreatment in a patient with glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1; 29(28):e739-42.
101. Peter S, Hausmann N, Schuster A, Boehm HF. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and intravenous bevacizumab. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 36(1):94-6.
102. Sclafani F, Giuseppe G, Mezynski J, Collins C, Crown J. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10; 30(26):e257-9.
103. Seet RCS, Rabinstein a a. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment. *QJM*. 2012 Jan; 105(1):69-75.
104. Haddock R, Garrick V, Horrocks I, Russell RK. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J Crohns Colitis*. *European Crohn's and Colitis Organisation*; 2011 Dec; 5(6):623-7.
105. Zamvar V, Sugarman ID, Tawfik RF, Macmullen-Price J, Puntis JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome following infliximab infusion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jan; 48(1):102-5.
106. Zamvar V, Puntis JW. Re: "Posterior reversible encephalopathy syndrome following infliximab infusion". *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Mar; 50(3):353.

107. Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara JR, Martín J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 May 4; 74(18):1471-3.
108. Siddiqi AI. Rituximab as a possible cause of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Australas Med J*. 2011 Jan; 4(9):513-5.
109. Zito JA, Lee CC, Johnson S, Singer A, Vacirca J. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after rituximab. *Am J Emerg Med*. Elsevier Inc.; 2010 May; 28(4):537.e1-2.
110. Irvin W, MacDonald G, Smith JK, Kim WY. Dexamethasone-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10; 25(17):2484-6.
111. Nguyen MT, Virk IY, Chew L, Villano JL. Extended use dexamethasone-associated posterior reversible encephalopathy syndrome with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Neurosci*. 2009 Dec; 16(12):1688-90.
112. Chennareddy S, Adapa R, Kishore BK V, Rajasekhar L. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus following methylprednisolone: report of two cases. *Int J Rheum Dis*. 2013 Dec; 16(6):786-8.
113. İncecik F, Hergüner MÖ, Yıldızdaş D, Yılmaz M, Mert G, Horoz ÖO, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to pulse methylprednisolone therapy in a child. *Turk J Pediatr*. 2013; 55(4):455-7.
114. Chan AKJ, Bhargava R, Desai S, Joffe A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy treated with cyclosporine after bone marrow transplantation. *J Inherit Metab Dis*. 2003 Jan; 26(6):527-36.
115. Cosottini M, Lazzarotti G, Ceravolo R, Michelassi MC, Canapicchi R, Murri L. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in non-transplant patient: a case report and literature review. *Eur J Neurol*. 2003 Jul; 10(4):461-2.
116. De Oliveira RA, Fechine LM, Neto FC, Nicodemus JM, Silva GB, Silva LS V. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) induced by cyclosporine use in a patient with collapsing focal glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol*. 2008 Jan; 40(4):1095-8.
117. Dzudie A, Boissonnat P, Roussoulières A, Cakmak, Mosbah K, Bejui FT, et al. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine?: case reports. *Transplant Proc*. 2009 Mar; 41(2):716-20.
118. Jarosz JM, Howlett DC, Cox TC, Bingham JB. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology*. 1997 Oct [cited 2014 Apr 29];39(10):711-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351107>
119. Jennane S, Mahtat EM, Konopacki J, Malfuson JV, Doghmi K, Mikdame M, et al. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after cord blood stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013 Jun; 6(2):71.
120. Lai C-C, Chen S-J, Lien S-H, Lo C-P, Cheng S-N. Posterior reversible encephalopathy in a child with Langerhans cell histiocytosis following allogeneic PBSCT treatment with cyclosporine. *Eur J Pediatr*. 2008 Jul; 167(7):817-20.

121. Lai TKK, Wong TC, Wong WC, Chin ACW, Chan RYY, Huang HYH. A reversible cause of blindness that should not be forgotten: cyclosporine-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Hong Kong Med J*. 2009 Apr; 15(2):153-4.
122. Lepoivre T, Treilhaud M, Auffray-Calvier E, Rigal J., Blanloeil Y. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : à propos de 2 cas liés à la ciclosporine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003 May; 22(5):466-9.
123. Nakahara C, Hasegawa N, Izumi I, Kanemoto K, Iwasaki N. The use of cyclosporine in a boy with a prior episode of posterior encephalopathy. *Pediatr Nephrol*. 2005 May; 20(5):657-61.
124. Oda N, Kato TS, Hanatani A, Niwaya K, Nakatani T, Ishibashi-Ueda H, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a heart transplant recipient treated by substitution of cyclosporine A with tacrolimus. *Intern Med*. 2010 Jan; 49(11):1013-6.
125. Sakai N, Kawasaki Y, Imaizumi T, Kanno S, Go H, Mitomo M, et al. Two patients with focal segmental glomerulosclerosis complicated by cyclosporine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Clin Nephrol*. 2010 Jun; 73(6):482-6.
126. Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumatol*. 2005 Jun; 11(3):164-6.
127. Sood A, Midha V, Sood N. Reversible posterior leukoencephalopathy due to oral cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol*. 2003; 22(6):233-4.
128. Torelli GF, Natalino F, Barberi W, Iori AP, Andreoli C, Valle V, et al. Early onset of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during Cyclosporine-A infusion. *Leuk Res*. 2011 Oct; 35(10):1423-4.
129. Apuri S, Carlin K, Bass E, Nguyen PT, Greene JN. Tacrolimus associated posterior reversible encephalopathy syndrome - a case series and review. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014 Jan; 6(1):e2014014.
130. Baldini M, Bartolini E, Gori S, Bonanni E, Cosottini M, Iudice A, et al. Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with tacrolimus-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsy Behav*. 2010 Apr; 17(4):558-60.
131. Barbas AS, Rege AS, Castleberry AW, Gommer J, Ellis MJ, Brennan T V, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome independently associated with tacrolimus and sirolimus after multivisceral transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar; 13(3):808-10.
132. Cadavid-Aljure D, Caicedo-Paredes A, Meza JC, Granados-Sánchez AM, Posada-Chávez JG, Mesa-Ramírez L, et al. Tacrolimus associated to posterior reversible atypical encephalopathy syndrome and brain haemorrhage in renal transplant recipient. *Nefrologia*. 2012 Jan; 32(6):861-3.
133. Courand P-Y, Christin F, Ben Cheikh A, Baillon J-J, Ber C-E, Rimmelé T. [Posterior reversible encephalopathy related to tacrolimus in a liver transplanted HIV patient]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010 Jan; 34(1):29-34.
134. Fitzgerald RT, Osorio J, Panigrahy A, Mazariegos G V, Zuccoli G. Isolated leptomenigeal enhancement in tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013 Jan; 48(1):76-8.

135. Frantzeskaki F, Paramythiotou E, Papathanasiou M, Athanasios G, Gouliamos A, Armaganidis A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an intensive care unit patient receiving tacrolimus. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Sep; 52(8):1177.
136. Frühauf NR, Koeppen Dagger S, Saner FH, Egelhof Dagger T, Stavrou G, Nadalin S, et al. Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Sep; 9(9):983-5.
137. Hayes D, Adler B, Turner TL, Mansour HM. Alternative tacrolimus and sirolimus regimen associated with rapid resolution of posterior reversible encephalopathy syndrome after lung transplantation. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar; 50(3):272-5.
138. Hodnett P, Coyle J, O'Regan K, Maher MM, Fanning N. PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), a rare complication of tacrolimus therapy. *Emerg Radiol*. 2009 Nov; 16(6):493-6.
139. Loar RW, Patterson MC, O'Leary PW, Driscoll DJ, Johnson JN. Posterior reversible encephalopathy syndrome and hemorrhage associated with tacrolimus in a pediatric heart transplantation recipient. *Pediatr Transplant*. 2013 Mar; 17(2):E67-70.
140. Nakazato T , Nagasaki A, Nakamura K, Okudaira T , Oshiro A, Miyagi T , et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with tacrolimus therapy. *Intern Med*. 2003 Jul; 42(7):624-5.
141. Shao X, He Z, Tang L, Gao L. Tacrolimus-associated ischemic optic neuropathy and posterior reversible encephalopathy syndrome after small bowel transplantation. *Transplantation*. 2012 Nov 15; 94(9):e58-60.
142. Kastrup O, Diener HC. TNF-antagonist etanercept induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2008 Mar; 255(3):452-3.
143. Bodkin CL, Eidelman BH. Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology* . 2007 Jun 5 [cited 2014 May 15];68(23):2039-40. A vailable from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548556>
144. Moskowitz A, Nolan C, Lis E, Castro-Malaspina H, Perales M-A. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to sirolimus. *Bone Marrow Transplant*. 2007 May; 39(10):653-4.
145. Qin W, Tan CY, Huang X, Huang Z, Tao Y, Fu P. Rapamycin-induced posterior reversible encephalopathy in a kidney transplantation patient. *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep; 43(3):913-6.

Anexos

Cancer chemotherapy agents (in combination)

- Cytotoxic agents
 - Alkylating agents
 - Cisplatin
 - Oxaliplatin
 - Carboplatin
 - Anti-metabolites
 - Gemcitabine
 - Cytarabine
 - Methotrexate
 - Mitotic inhibitors
 - Vincristine
 - Irinotecan hydrochloride
 - Others
 - L-asparaginase
- Anti-angiogenic agents
 - Bevacizumab
 - Sunitinib
 - RAF kinase inhibitor BAY 43–9006
- Immunomodulatory cytokines
 - Interferon-alpha
 - Interleukin-2
- Monoclonal antibodies
 - Rituximab (anti-CD20)
 - Infliximab (anti-TNF- α)
- Intravenous immunoglobulins
 - Anti-TNF- α protein
 - Etanercept
- Anti-lymphocyte globulin
- Immunosuppressive agents
 - Anticalcineurin agents
 - Cyclosporine A
 - Tacrolimus (FK 506)
 - Sirolimus
 - High-dose corticosteroid therapy (e.g., dexamethasone and methylprednisolone)
- Blood transfusion
- Other agents
 - Granulocyte-stimulating factor
 - Antiretroviral agents
 - Linezolid
 - Erythropoietin
 - Cocaine
 - Ephedra sinica (traditional Chinese remedy)
 - Intravenous contrast agents
 - Lysergic acid amide
 - Carbamazepine
 - Intravenous caffeine

Fig. 5 Lista de agentes tóxicos identificados como possíveis ou estabelecidas causas de PRES. Este registo é datado de 2011. (7)